

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1940

THÈSE

N° 576

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

JEAN RAFFIN

né le 30 Septembre 1902, à Anse (Rhône)

LE SALICYLATE DE SOUDE

PROPRIÉTÉS PHYSIOLOGIQUES
ET THÉRAPEUTIQUES

Président : M. R. HAZARD, PROFESSEUR

LIBRAIRIE MALOINE

PARIS

1940

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1940

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

JEAN RAFFIN

né le 30 Septembre 1902, à Anse (Rhône)

LE SALICYLATE DE SOUDE

PROPRIÉTÉS PHYSIOLOGIQUES
ET THÉRAPEUTIQUES

Président : M. R. HAZARD, PROFESSEUR

LIBRAIRIE MALOINE

PARIS

1940

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIÈRE.
Physiologie.	LÉON BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	ROBERT DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	PASTEUR-VALLÉRY-RADOT.
Pathologie chirurgicale	MONDOR.
Anatomie pathologique	LÉROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale.	TIFFENEAU.
Thérapeutique	AUBERTIN.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale.	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LÉVY-VALENSI.
Pathologie expérimentale et comparée	HENRI BENARD.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.	CHIRAY.
Clinique médicale	ABRAMI.
	PIESSINGER.
	LOEPER.
	RATHERY.
Hygiène et clinique de la première enfance.	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	LAIGNEL-LAVASTINE
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNÉO.
Clinique chirurgicale.	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	VELTER.
Clinique urologique	CHEVASSU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
	LÉVY-SOLAL.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	HARVIER.
Clinique oto-rhino-laryngologique.	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale.	PIERRE DUVAL.
Clinique propédeutique	M. VILLARET.
Clinique de la tuberculose.	TROISIER.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte.	MATHIEU.
Clinique de cardiologie	LAUBRY.
Clinique de neuro-chirurgie	CLOVIS VINCENT.
Assistance médico-sociale	N...
Professeurs sans chaire	HAZARD.
	MULON.
	OLIVIER.
	SANNIÉ.
	VERNE.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

AMELINE, Pathologie chirurgicale.
 BARIÉTY, Pathologie médicale.
 BERNARD (ÉTIENNE), Pathologie médicale.
 BESANÇON (JUSTIN), Hydrologie.
 BONNET, Bactériologie.
 BOULANGER, Chimie.
 BOULIN, Pathologie médicale.
 BROUET, Pathologie médicale.
 BULLIARD, Histologie.
 CACHERA, Pathologie médicale.
 CORDIER, Anatomie.
 COSTE, Pathologie médicale.
 COUVELAIRE (Roger), Urologie.
 DELARUE, Anatomie pathologique.
 DELAY, Pathologie médicale.
 DEGREZ (H.), Physique.
 DESOILLE, Médecine légale.
 DIGONNET, Obstétrique.
 DOGNON, Physique.
 FEVRE, Pathologie chirurgicale.
 FUNCK-BRENTANO, Pathologie chirurgicale.
 GALLIARD, Parasitologie.
 GARCIN, Pathologie médicale.
 Mlle GAUTHIER-VILLARS, Anatomie pathologique.
 GAYET, Physiologie.

MM.

DE GENNES, Pathologie médicale.
 GIROUD, Histologie.
 HAGUENAU, Pathologie médicale.
 HALPHEN, Oto-rhino-laryngologie.
 JOANNON, Hygiène.
 LACOMME, Obstétrique.
 LANTUÉJOUL, Obstétrique.
 LAVIER, Parasitologie.
 LELONG, Pathologie médicale.
 LEMAIRE, Pathologie expérimentale.
 LENÈGRE, Pathologie médicale.
 M^{lle} J. LÉVY, Pharmacologie.
 MARCHAL, Pathologie médicale.
 MÉNÉGAUX, Pathologie chirurgicale.
 MOLLARET, Pathologie médicale.
 MOUQUIN, Pathologie médicale.
 PATEL, Pathologie chirurgicale.
 PETIT-DUTAILLIS, Pathologie chirurgicale.
 RENARD, Ophtalmologie.
 RICHEL, Physiologie.
 SÈNÈQUE, Pathologie chirurgicale.
 SICARD, Pathologie chirurgicale.
 SOULIE, Pathologie médicale.
 SUREAU, Obstétrique.
 TURPIN, Pathologie médicale.
 WILMOTH, Pathologie chirurgicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE pour le service des examens

MM.

ALGLAVE, Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET, Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT, Physiologie.
 GUÉNIOF, Obstétrique.
 HEITZ-BOYER, Pathologie chirurgicale.

MM.

LARDENNOIS, Pathologie chirurgicale.
 LE LORIER, Obstétrique.
 NEVEU-LEMAIRE, Parasitologie.
 VAUDESCAL, Obstétrique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent

MM.

ALAJOUANINE
 BRULÉ
 CATHALA
 CHABROL
 CHEVALLIER
 DONZELOT
 DUVOIR
 GASTINEL
 HUGUENIN
 LAROCHE (G.)
 LIAN
 MOREAU
 PIEDELIEVRE
 SÉZARY

Clinique médicale.

MM.

BASSET
 BROCC
 CADENAT
 GATELLIER
 de GAUDART
 d'ALLAINES
 LEVEUF
 MOULONGUET
 MOURE
 QUENU

Clinique chirurgicale.

MM.

ÉCALLE
 METZGER
 PORTES
 VIGNES

Clinique obstétricale

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.

CHAILLEY-BERT, agrégé Éducation Physique.
 LEDOUX-LEBARD Radiologie Clinique
 RUPPE Stomatologie.
 WEILL-HALLÉ Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PREMIERS MAITRES :

ALBERT CARRY

Mort pour la France (in memoriam)

ET ANSELME MARCHAND

A MES MAITRES DES HOPITAUX DE DIJON

A MES MAITRES DES HOPITAUX DE PARIS

A LA MÉMOIRE DE MA MÈRE

A LA MÉMOIRE DE MON FRÈRE

Mort pour la France

A MON PÈRE

A MA FEMME ET A MA FILLE

A MES BEAUX-PARENTS

A MA GRAND'MÈRE

A MADAME ET MONSIEUR LE DOCTEUR F. BOST

A TOUS LES MIENS ET A MES AMIS

A MON MAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR R. HAZARD

Professeur à la Faculté de Médecine de Paris
Pharmacien de l'Hôpital Trousseau
Chevalier de la Légion d'Honneur

*Qui nous a fait le grand honneur
d'accepter la présidence de cette
thèse pour laquelle il nous a aidé
de ses précieux conseils et de sa
grande bienveillance.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR G. PAISSEAU

Médecin-chef de l'Hôpital Trousseau

*Qui nous a inspiré le sujet de
cette thèse et aimablement accueilli
dans son service.*



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40154007_0178

INTRODUCTION

Le salicylate de soude est un des remarquables médicaments qui règnent encore dans la thérapeutique moderne depuis le siècle dernier.

Quoique utilisé par tonnes chaque année dans le monde entier, ses actions physiologiques et thérapeutiques n'ont pas encore livré tous leurs secrets. Son efficacité elle-même, maintes fois proclamée et reconnue, prête encore à discussion. En particulier dans le rhumatisme articulaire aigu dont il est le meilleur médicament, il voit toujours s'opposer partisans et adversaires de sa spécificité. Son mode d'action y est encore mal connu.

Comme tout médicament actif, le salicylate de soude est toxique à partir d'une certaine dose. La posologie, le mode d'administration doivent être précisés. La dose efficace étant à la limite de la tolérance, la surveillance du malade traité doit être vigilante.

Les troubles toxiques que le salicylate peut engendrer au cours du traitement posent un problème de physiologie pathologique qui dépasse largement le cadre du traitement du R. A. A. (rhumatisme articulaire aigu). L'étude de ce problème constituera une part importante de ce travail. Malheureusement, la nouvelle guerre est venue interrompre nos recherches sur ce sujet. C'est avec un vif regret que nous avons dû restreindre une contribution personnelle que nous avions espéré beaucoup plus importante.

Un plan naturel s'offre à notre travail. Un bref historique rappellera de quelle façon le salicylate de soude s'est imposé dans la thérapeutique. Les troubles toxiques qu'il peut déterminer nous conduisent naturellement à étudier ses propriétés physiologiques et pharmaco-dynamiques. C'est cette étude qui nous permettra d'expliquer, de prévoir, d'empêcher et d'enrayer ces troubles.

Une place spéciale sera donc aussi accordée à l'étude de l'intoxication salicylée, afin de préciser sa nature et sa pathogénie.

Enfin, nous préciserons l'emploi thérapeutique du salicylate à la lumière des chapitres précédents, et nous essaierons d'expliquer son action dans les affections où son emploi est justifié.

Ce modeste travail n'aura pas eu d'autres prétentions que de constituer un nouvel hommage à un médicament que le riche arsenal chimiothérapeutique actuel n'a pas su encore supplanter.

Avant de commencer cette étude, nous nous faisons un plaisir de remercier M. le Dr PAISSEAU, qui nous a inspiré ce travail, M. le Professeur René HAZARD, qui nous a guidé de ses conseils, et ouvert largement son laboratoire à l'Hôpital Trousseau, et à la Faculté de Médecine, M. le Professeur Charles PEREZ, qui nous a accordé une bienveillante hospitalité à la Station biologique de Roscoff, enfin à M. le Dr HERRERA RAMOS, professeur agrégé à la Faculté de Médecine de Montevideo, qui nous a obligeamment envoyé son excellent travail sur l'intoxication salicylée.

Merci aussi à mes camarades et amis : Charles VAILLE, Robert JEQUIER et MANGEOT, qui m'ont apporté au laboratoire leur aide affectueuse.

CHAPITRE PREMIER

HISTORIQUE

Salicylate vient de *salix*, nom latin du saule.

Depuis GALIEN, l'écorce de saule était employée comme fébrifuge en décoction aqueuse ou vineuse, ou en poudre. Elle est encore utilisée dans certaines contrées rurales. L'écorce récoltée au printemps, sur les jeunes pousses de deux à trois ans, avant l'apparition des feuilles, est desséchée et concassée.

La décoction se prépare avec 20 à 25 grammes d'écorce sèche, par litre d'eau. On administre la poudre à la dose de 5 à 10 grammes dans du miel ou un sirop quelconque.

Dès 1694, ETTNER prescrivait ce remède contre la fièvre intermittente.

En 1827, LEROUX, pharmacien à Vitry-le-François, retira de l'écorce du saule blanc (*Salix alba* L.) un glucoside, la salicine qui eut un temps l'ambition de supplanter la quinine, alors que l'on croyait avoir trouvé dans l'écorce du saule le succédané indigène si longtemps cherché du quinquina.

La salicine ($C^{13}H^{18}O^7$) était obtenue en épuisant l'écorce de saule par l'eau bouillante. On concentrait la liqueur que l'on mettait « en digestion » avec de la litharge. Au bout de quelques jours, la salicine, très amère, se déposait en petites aiguilles ou lamelles brillantes, solubles dans l'eau et dans l'alcool.

En 1836, PAGENSTECKER, pharmacien à Berne, décrivit un procédé de fabrication synthétique de la salicine. Puis il découvrit dans les fleurs de Reine des Prés (*Spiraea ulmaria* L.) de l'hydrure de salicyle ou aldéhyde salicylique ($C^6H^4OH COH$).

Deux ans plus tard, en 1838, PIRIA (369), de Pavie, qui travaillait dans le Laboratoire de DUMAS, en même temps

qu'Henri SAINTE-CLAIRE-DEVILLE et CAHOURS, obtient aussi la salicine dans le suc de certaines plantes dont la Reine des Prés. Mais, surtout, *il découvre l'acide salicylique*, en fondant l'hydrure de salicyle avec de la potasse :



On traite ce sel par l'acide chlorhydrique et on obtient l'acide salicylique $\text{C}^6\text{H}^4 \text{ OH COOH}$ qui, d'ailleurs, revient alors à un prix élevé et reste une curiosité de laboratoire.

En 1844, GERHARDT et CAHOURS (70) reconnaissent que l'huile essentielle de *gaultheria procumbens*, ou essence de wintergreen, se compose presque en totalité d'éther méthylsalicylique ou salicylate de méthyle $\text{C}^6\text{H}^4 (\text{OH}) (\text{CO}^2\text{CH}^3)$.

La *Gaultheria procumbens* est une éricacée très commune dans le Nord de l'Amérique. Les Anglais l'appellent « wintergreen » (verte l'hiver) ou Partridge berry (baie du perdreau), parce que les perdrix sont très friandes de ces grains qui communiqueraient à leur chair un goût aromatique et parfumé. Les Allemands lui donnent encore le nom de Kannadischer Tee. Nous aurons l'occasion de rapporter, d'après la thèse de DEVAU (145 bis) sur la toxicité du salicylate de méthyle, un cas d'intoxication par le « thé canadien ».

On pouvait, dès lors, retirer à bon compte l'acide salicylique du salicylate de méthyle. On faisait bouillir l'huile de *gaultheria* avec de la potasse aussi longtemps qu'il se dégagait de l'esprit de bois ; il se formait du salicylate de potassium qu'on décomposait par un excès d'acide chlorhydrique.

En 1868, KOLBE et LAUTEMANN (259) découvrent que le phénol traité par le sodium et le gaz carbonique se transforme en salicylate de soude. Ils donnent un procédé synthétique qui permet de préparer des quantités considérables d'acide salicylique, à des prix abordables. On traite le phénol sodé par un courant de gaz carbonique et on élève peu à peu la température à 120° (aujourd'hui on utilise l'anhydride carbonique liquide et on chauffe à 120° à la pression de 120 atmosphères).

On obtient ainsi le salicylate de soude, d'où l'on peut précipiter l'acide salicylique par l'acide chlorhydrique.



Cet acide salicylique de synthèse devient alors un produit commercial courant. Mais il renferme presque toujours une quantité plus ou moins grande de produits provenant de réactions secondaires : acide créosotique, acide paraoxybenzoïque, acide oxyisophtalique ; on y trouve encore des sels de fer et divers produits d'oxydation des phénols. Or, malheureusement, certains de ces produits sont très toxiques.

Aussi l'expérimentation comme la clinique montrèrent-elles rapidement la nécessité d'un produit purifié, impérieusement réclamé par les praticiens.

D'autre part, l'expérience avait vérifié les propriétés antiputrides que la composition chimique de l'acide salicylique avait fait pressentir à Kolbe. Ce produit fut couramment utilisé dans le commerce pour la conservation des denrées alimentaires. C'est ainsi qu'en 1880, il aurait été employé, en France, 60.000 kilogrammes d'acide salicylique sous diverses formes dont 50.000 kilogrammes pour les conserves alimentaires. Mais une circulaire ministérielle du 7 février 1881 devait interdire cet usage, tant pour les aliments que pour les boissons.

En 1875, BUSS et RIESS (388) avaient préconisé cette substance comme antithermique dans la fièvre typhoïde.

En 1876, STRICKER (433), dans ses travaux réalisés à la Clinique de TRAUBE, démontrait que l'acide salicylique était l'élément actif de la salicine et qu'elle possédait une action antirhumatisme spécifique.

L'année suivante, Germain SÉE (417), en France, dans une communication retentissante à l'Académie de Médecine, démontrait l'activité thérapeutique du salicylate de soude et les avantages qu'il présentait sur l'acide salicylique. En effet, tout aussi efficace que ce dernier, il est beaucoup plus soluble et moins irritant ; il ne risque pas de provoquer comme l'acide des érosions de la paroi du pharynx, de l'œsophage et de l'estomac.

Cependant, dès ses débuts, la salicylothérapie, qui comptait à son actif des succès éclatants, présentait certains inconvénients

qui ne devaient pas manquer d'impressionner les praticiens.

Des troubles, dont quelques cas furent mortels, étaient signalés. Certains étaient dus aux impuretés que contenait le sel ou l'acide utilisé, mais la persistance des accidents, après l'emploi de produits purifiés, et jusqu'à nos jours, démontra qu'il s'agissait bien d'une action de la substance elle-même.

Dès 1876, peu de mois après la publication de STRICKER, RICHARDSON (386) relata le premier cas connu d'intoxication salicylée mortelle et TUCKWELL (445) cite quelques tableaux des troubles toxiques. STRICKER lui-même (433 *bis*), l'année suivante, décrit l'intoxication salicylée.

On retrouve de ces cas d'intoxication dans la thèse de DIXNEUF en 1878 (147) et dans les publications de MANN en 1892 (315), HEFFERMAN (224) et SCOTT (414) en 1900.

En 1882, QUINCKE (378) avait attiré l'attention sur la dyspnée caractéristique du tableau toxique.

LEES (285) en 1903, dans une revue d'ensemble, soutient pour la première fois que les doses utilisées sont insuffisantes et conseille l'emploi du bicarbonate de soude à dose double de celle du salicylate.

Trois ans plus tard, LANGMEAD (277) attire l'attention sur l'existence d'acétone dans les urines, qu'il considère comme un signe de grande valeur de l'intoxication salicylée. Il insiste sur le rôle favorisant de la constipation, et il approuve, comme le fera MACKENZIE, l'utilisation des alcalins.

Ainsi voit-on apparaître sous ce tableau toxique la notion d'acidose qu'avaient déjà révélée, par ailleurs, les travaux sur le diabète grave.

L'attention des praticiens est dès lors attirée sur ces incidents de la salicylothérapie et la littérature médicale des deux continents s'enrichit chaque année en publications de nouveaux cas. Un certain nombre d'entre eux ont d'ailleurs été provoqués par des substances voisines, à radical salicylé, comme le salicylate de méthyle et l'acide acétylsalicylique.

Beaucoup de ces cas ont déjà constitué le sujet d'une thèse. Les plus intéressants seront étudiés dans un de nos chapitres sur l'intoxication salicylée. Leur importance s'est accrue par l'usage des hautes doses de salicylate dans la thérapeutique

du R. A. A. à la suite de DANIELOPOLU (115), KEERS-MAEKERS (251), CAUSSADE (77), PILOD, HERRERA RAMOS (227).

Si les diverses manifestations cliniques de cette intoxication sont nettement déterminées, leur cause reste encore très discutée. La plupart des auteurs s'accordent à y reconnaître un tableau d'acidose nette. Un grand nombre signalent à la suite de LANGMEAD une cétose marquée que d'autres nient, parmi lesquels DANIELOPOLU (114), LABBÉ (271 *bis*).

Enfin, quelques rares auteurs, comme ODIN (348), VEIL et GRAUBNER (453), considèrent qu'il s'agit au contraire d'une alcalose gazeuse, concordant avec un rapport chloré érythroplasmatique fréquemment abaissé, tandis que certains, avec BRUCK (66) et PICK (368), soutiennent que tous les éléments du tableau toxique se rattachent à des phénomènes anaphylactiques.

Telles sont encore les positions du problème à l'heure actuelle.

Quant à la conduite du traitement salicylé dans le R. A. A., l'unanimité est à peu près faite sur la nécessité d'un traitement intensif et prolongé, de l'alcalinisation au bicarbonate de soude, de la surveillance de l'élimination urinaire. Et même les auteurs qui, comme DANIELOPOLU, nient l'origine cétosique des troubles, recommandent un régime anticétogène.

Il est assez curieux, cependant, de ne voir recommander d'une façon systématique la gluco-insulinothérapie dans le traitement de l'intoxication salicylée que par les auteurs sud-américains, à la suite de HERRERA RAMOS (227) et BARY (26). Dans sa thèse, M^{lle} FINKELSTÈNE (169) suggérait pourtant « qu'il serait peut-être intéressant d'associer à l'administration du glucose, de petites doses d'insuline » et cette association avait été utilisée dans le cas de PAISSEAU, FRIEDMAN et VAHLE (357), en raison de l'hyperglycémie constatée.

Le salicylate de soude, tant à cause de son action thérapeutique qu'à cause des troubles qu'il peut provoquer, devait naturellement susciter des recherches expérimentales. Dès 1875, FESER et FRIEDBERGER (165), puis KOEHLER (256) en 1876 donnent les résultats de leurs travaux sur la toxicité

de l'acide salicylique et de son sel sodique. Une contribution importante est apportée par la thèse de BLANCHIER (50), faite au laboratoire de VULPIAN et celle d'OLTRAMARE (351).

Nous citerons, parmi les travaux plus récents, ceux de HANZLIK et ses collaborateurs depuis 1913, ceux de FRIEDERICHSEN en 1917, EGE et HENRIQUEZ en 1921, VEIL et GRAUBNER en 1926, ODIN en 1932, Mc GUIGAN et HIGGINS en 1935, DELPHAUT en 1936, HERRERA RAMOS en 1937.

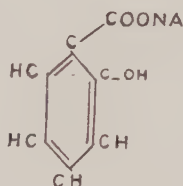
La toxicité du salicylate de soude, sa circulation dans l'organisme ont été précisées. Quant à son mode d'action thérapeutique, et au mécanisme intime de l'intoxication qu'il provoque, les données apportées, trop souvent contradictoires, laissent encore la place aux recherches qui viendront préciser l'action physiologique du salicylate sur les divers segments organiques.

CHAPITRE II

PROPRIÉTÉS PHYSIQUES ET CHIMIQUES DU SALICYLATE DE SOUDE

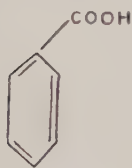
Le salicylate de soude est le sel sodique de l'acide salicylique ou orthoxybenzoïque.

Sa formule est

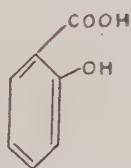


Il renferme 86 p. 100 de son poids d'acide salicylique et possède encore, comme ce dernier, une fonction phénol libre.

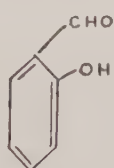
A l'acide salicylique, correspondent une aldéhyde et un alcool salicyliques. Ce dernier n'est autre que la *saligénine* provenant du dédoublement diastasique de la *salicine*.



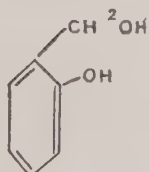
Acide
benzoïque



Acide
salicylique



Aldéhyde
salicylique



Alcool salicylique
ou saligénine

De même que l'acide benzoïque peut se combiner avec le glycocolle en donnant l'acide hippurique, l'acide salicylique

forme avec le glycocolle un composé, l'acide hydroxyhippurique, que BERTAGAGNI (42) a appelé, par analogie, acide salicylurique.

Le salicylate de soude se présente, à l'état pur, sous forme d'aiguilles, de lamelles, ou de poudre cristalline, donnant au toucher une sensation plâtrée et savonneuse. Incolore et inodore il a une saveur d'abord sucrée, puis amère et nauséuse. Cette double propriété pourrait en faire un réactif de choix pour l'étude topographique des sensations gustatives.

Tandis que l'acide salicylique est peu soluble dans l'eau et très soluble dans l'éther, le salicylate de soude est très soluble dans l'eau (100 p. 100 à 15°), dans l'alcool, la glycérine, et presque insoluble dans l'éther.

Comme l'acide phénique, le salicylate de soude s'altère à la lumière et se colore en rose, puis en brun. Il doit aussi à sa fonction phénol de donner une réaction colorée avec les sels ferriques. On le décele dans les liquides organiques par la coloration violette obtenue par addition de perchlorure de fer.

Par ailleurs, les rayons ultra-violets agissant sur le salicylate de soude produisent une *fluorescence violette* dont l'intensité est remarquable. C'est ainsi que, dans le lait, elle peut être décelée à la concentration de 1/25.000 ou même de 1/50.000 (DÉRIBÉRE) (139).

Le salicylate de soude facilite la dissolution dans l'eau de certaines substances : caféine, théobromine, créosote, vanilline, eucalyptol. Le soluté fort de caféine du codex pour injection hypodermique, contient :

Caféine	40 gr.
Salicylate de soude.	30 gr.
Eau distillée bouillie et refroidie.	Q. S. p. 100 cc.

Parmi les *incompatibilités* du salicylate, nous citerons, avec les acides qui précipitent l'acide salicylique, le phénol, l'anti-pyrine, le borax et le camphre.

DOSAGE DU SALICYLATE

L'étude physiologique qui va suivre s'appuyant sur de nombreux dosages, nous rappellerons ici le principe de ces opérations. Un seul procédé sera décrit en détail, parmi les plus utilisés en biologie et en médecine.

1^o MÉTHODE PHYSIQUE. — Cette méthode consiste à évaluer la teneur relative en salicylate d'une solution ou d'un organe, d'après l'intensité de leur fluorescence en *lumière de Wood*.

CARNOT et COQUOIN (74) emploient comme source de rayons ultra-violetes un arc à vapeurs de mercure (lampe COOPER-HEWITT) dont ils éliminent les radiations visibles à l'aide d'un écran spécial. Celui-ci constitué par une feuille de gélatine, imprégnée d'argent réduit, est plus opaque que les écrans à l'oxyde de nickel.

Ces auteurs ont expérimenté sur des cobayes et des lapins qui recevaient 2 grammes de salicylate par kilogramme en injection sous-cutanée et qu'ils sacrifiaient deux heures après par saignée. Les organes, prélevés aussitôt, étaient débarrassés de toute souillure par lavage à l'eau et séchés au papier Joseph.

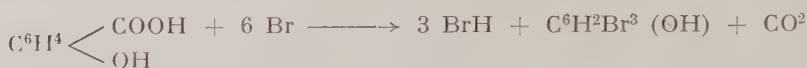
Pour se mettre à l'abri des erreurs dues à la fluorescence naturelle des tissus, les auteurs photographiaient simultanément aux rayons ultra-violetes un organe d'animal traité au salicylate et un organe témoin. Un dosage chimique de contrôle était effectué suivant la méthode de FRIEDERICHSEN (171).

Mais cette application de la fluorescence est restée jusqu'ici d'un usage très restreint. Peut-être aurait-elle quelque avenir dans les recherches histo-physiologiques concernant le salicylate.

2^o MÉTHODES CHIMIQUES. — Ces méthodes sont peu employées en biologie. Les détails opératoires ne sauraient trouver place dans le cadre de ce travail.

a) *Titrage au brome.* — Le principe de la méthode est le suivant :

Lorsqu'on traite une solution aqueuse de phénol ou d'acide salicylique par une quantité connue et en excès de *brome*, le phénol ou l'acide salicylique se transforme quantitativement en tribromophénol.



Le tribromophénol obtenu est un composé blanc, *insoluble dans l'eau*. En mesurant la quantité de brome qui n'a pas réagi, on obtient par différence le brome combiné, et en faisant le calcul d'après l'équation ci-dessus, on a la quantité de phénol ou d'acide salicylique mise en réaction.

b) *Méthode de Bradley*. — Utilisant, comme dans la réaction précédente, l'action du brome sur l'acide salicylique, BRADLEY (62) propose de déterminer, non pas la quantité de brome mise en jeu, mais la quantité de gaz carbonique dégagé. Cette méthode permet de doser non seulement l'acide salicylique et l'acide acétylsalicylique, mais leurs sels, même mélangés avec le bicarbonate de sodium ou le gluconate de calcium.

Après libération de l'acide salicylique, la solution acidifiée avec de l'acide sulfurique est lavée dans l'appareil de VAN SLYKE. Le gaz carbonique préformé et l'air dissous sont évacués. La solution est alors bromée comme dans la méthode précédente. Une molécule-gramme d'acide salicylique libère une molécule-gramme de gaz carbonique, soit 22 l. 4 de CO².

Done, 1 centimètre cube de gaz carbonique dans les conditions standard est équivalent à 6 mgr. 15 d'acide salicylique ou à 8 mgr. 03 d'acide acétylsalicylique.

3^o MÉTHODE COLORIMÉTRIQUE. — C'est la méthode employée couramment par les biologistes et les médecins. Son principe est le suivant : On extrait par l'éther l'acide salicylique libéré par l'action de l'acide sulfurique sur le liquide à étudier.

La solution salicylique obtenue est ensuite dosée par l'intensité de sa coloration violette en présence d'un sel ferrique (chlorure ou alun ferrique).

Parmi les nombreuses techniques mises au point pour l'application de cette méthode, nous n'en retiendrons que deux :

a) *Technique de Friederichsen (171)* : C'est une application du principe de micro-analyse développé par BANG en 1916. Elle permet le dosage de l'acide salicylique dans de très petites quantités de sang (0 gr. 2 à 0 gr. 6) que l'on recueille sur un morceau de papier filtre préalablement taré.

b) *Technique de Hérissé (225)* : Cette technique étant la plus utilisée actuellement, du moins en France, nous la décrirons en détail.

1. *Dosage du salicylate dans le sérum sanguin.* — Dans une fiole de 125 centimètres cubes à bouchon de liège, on introduit 10 cmc. de sérum, 5 centimètres cubes d'eau distillée, 0 cmc. 5 d'une solution d'acide sulfurique à 20 p. 100 et enfin 40 cmc. d'éther officinal. On agite fortement pendant une minute. On laisse reposer, puis on ajoute à nouveau 4 cmc. 5 de la solution sulfurique qu'on mélange au contenu par quelques mouvements très doux de renversement.

L'acide sulfurique déplace l'acide salicylique qui se dissout dans l'éther, et gélatinise le sérum, facilitant ainsi la séparation de la solution éthérée.

On décante alors 30 centimètres cubes de cette solution qu'on agite avec 2 ou 3 grammes de sulfate de soude anhydre (pour clarifier et entraîner certaines impuretés). La liqueur éthérée, séparée du sulfate de soude et versée dans un tube à essai, est alors additionnée de 3 centimètres cubes d'eau distillée et de 1 goutte de la solution officinale de perchlorure de fer étendue au 1/10. On agite vivement et on observe la coloration de la couche aqueuse après le repos. En présence de quantité notable d'acide salicylique, la réaction positive peut déjà se manifester par une coloration violette.

En tout cas, on agite de nouveau fortement le contenu du tube et on décante le tout, couches aqueuse et éthérée, dans un petit cristalliseur d'environ 5 centimètres de diamètre et 4 centimètres de haut. On lave le tube dans lequel s'est faite l'agitation avec quelques gouttes d'eau qu'on ajoute au cristalliseur. On laisse l'éther s'évaporer spontanément à la température ordinaire (en quelques heures). Avec un agitateur, on délaie soigneusement dans le liquide résiduel le dépôt qui peut s'être éventuellement formé le long du cristalliseur. En présence d'acide salicylique, on observe une coloration violette très pure, après filtration de la liqueur aqueuse. On

lave ensuite le cristalliseur et le filtre avec 3 centimètres cubes du liquide recueilli.

Une réaction positive très nette est obtenue avec un sérum contenant seulement 0 gr. 01 de salicylate de soude par litre.

Pour le dosage, on prépare une série de tubes étalons en ajoutant à des échantillons de 10 centimètres cubes de sérum normal des quantités connues et graduellement croissantes de salicylate en solution dans 5 centimètres cubes d'eau.

En appliquant à ces mélanges la technique antérieurement décrite, on obtiendra une série de tubes-étalons, renfermant une solution aqueuse dont la teinte violette correspondra à une quantité de salicylate de soude déterminée. La comparaison avec l'échantillon à analyser se fera à l'aide du colorimètre.

2. *Dosage dans le sang total*. — La technique est la même. Si l'agitation avec l'éther donne une émulsion, on la détruira par centrifugation. Il ne faut pas s'occuper de la coloration rouge due aux globules. Elle ne gêne en rien la suite de l'essai.

3. *Dosage dans le liquide céphalo-rachidien, l'urine, etc...* (liquides qui ne subissent pas la gélatinisation par SO^4H^2). On effectue l'extraction par l'éther dans une ampoule à décanter, mieux appropriée.

SUCCÉDANÉS DU SALICYLATE DE SOUDE DÉRIVÉS DE L'ACIDE SALICYLIQUE

Nous croyons utile de rappeler dans ce chapitre la composition de quelques substances à radical salicylé dont il sera question plus loin.

1° **AUTRES SALICYLATES**. — En dehors du salicylate de soude qui est de beaucoup le plus utilisé, la pharmacopée officielle des États-Unis emploie le salicylate d'ammonium dont les propriétés sont sensiblement les mêmes, d'après JOHNSON et HANZLIK (242). En France, LUTEMBACHER (307 bis) utilise sous le nom de « polysalicylates » un mélange de salicylates de sodium, calcium et potassium, dans les proportions réalisées pour les ions alcalins par le liquide de RINGER.

2° **ÉTHERS SALICYLIQUES**. — a) *L'acide salicylique peut donner avec les alcools des esters* dont certains constituent une

forme d'administration thérapeutique de cet acide. Nous citons seulement :

1. *Le salicylate de méthyle :*



qui renferme 90 p. 100 d'acide salicylique.

Nous avons vu qu'il existait tout formé dans *l'essence de Wintergreen* dont il forme les 9/10, mélangé à un carbure, le *gaulthérylène*.

C'est un liquide incolore, mobile, à odeur forte et très persistante. Il est peu soluble dans l'eau, plus soluble dans les matières grasses, la vaseline, très soluble dans l'alcool, le chloroforme et l'éther.

Malgré son point d'ébullition élevé (222°), il peut traverser la peau saine (LISSIER et LANOIS). Après une application locale, on le retrouve dans l'urine sous forme de salicylate de sodium.

A cause de son odeur persistante et désagréable, on tend aujourd'hui à substituer au salicylate de méthyle des esters liquides de l'acide salicylique, moins odorants. On emploie :

2. *Le salicylate d'amyle* (amylénol).
3. *Le salicylate de glycol* (rheumacylal, spiroal).
4. *Le salicyl-oxyisobutyrate de propyle* (algolane).

b) *L'acide salicylique peut aussi donner des esters avec les phénols.* Les principaux sont :

1. *Le salol :*



ou salicylate de phényle qui contient 63 p. 100 d'acide salicylique. Il est surtout utilisé comme antiseptique intestinal, ou pour le pansement des plaies.

2. *Le salophène ou acétylpara-aminosalol*



prescrit comme antirhumatismal, succédané du salicylate de sodium ou de l'aspirine.

Ces esters non attaqués par la pepsine chlorhydrique se décomposent dans l'intestin en milieu alcalin, en redonnant l'acide salicylique et le phénol correspondant, tous deux antiseptiques.

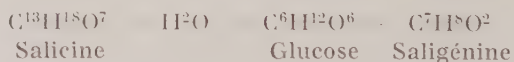
3° ASPIRINE OU ACIDE ACÉTYLSALICYLIQUE :



Comme le montre sa formule, c'est un dérivé de la fonction phénol de l'acide salicylique. La fonction acide étant libre explique la saveur du médicament et son action irritante pour l'estomac. Rapidement absorbée, l'aspirine est dédoublée par la lipase pancréatique en donnant du salicylate de sodium et de l'acétate de sodium. Pourtant, une partie de l'aspirine doit échapper à cette saponification, car elle exerce sur l'organisme des actions spéciales, notamment *analgésiques* (migraines) et *antipyrétique* (grippe) qui semblent lui être propres.

On peut l'administrer dans le R. A. A. comme succédané du salicylate de soude. C'est un médicament employé inconsidérément et souvent à doses trop élevées.

4° **SALICINE ET POPULINE.** — La *salicine*, extraite de l'écorce du saule et du peuplier, est un glucoside. En présence d'eau et d'une diastase hydrolysante, l'*émulsine*, elle se dédouble en glucose et saligénine.



La *saligénine*, ou diathésine, n'est autre que l'alcool salicylique, douée de propriétés antithermiques et analgésiques locales.

La *populine* extraite des feuilles et des bourgeons de peuplier est l'éther benzoïque de la salicine.

CHAPITRE III

PROPRIÉTÉS PHYSIOLOGIQUES DU SALICYLATE DE SOUDE

Avant d'aborder l'étude des effets physiologiques du salicylate de soude, nous essaierons de résoudre les deux questions suivantes :

- 1° Sous quelle forme le salicylate circule-t-il dans l'organisme?
- 2° Quelles sont les étapes de sa traversée organique ?

I. — SOUS QUELLE FORME LE SALICYLATE CIRCULE-T-IL DANS L'ORGANISME?

Depuis son entrée dans la thérapeutique, le salicylate de soude est considéré comme une des meilleures formes d'administration de l'*acide salicylique*.

Les succédanés du salicylate que nous avons présentés dans le chapitre précédent paraissent également agir par le radical salicylique qui leur est commun. Il est donc logique de penser que l'activité du salicylate est parallèle à son ionisation ou à la mise en liberté d'acide salicylique. C'est pourquoi, LUTEMBACHER (308) accuse le bicarbonate de soude de réduire l'activité du médicament en bloquant l'ion salicyle.

L'ION SALICYLE EST-IL LIBÉRÉ DANS LE PLASMA SANGUIN?

Dès 1876, BINZ (49) soutenait que la tension de CO_2 au niveau des capillaires veineux était suffisante pour libérer une

certaine partie de l'acide salicylique du salicylate, avec formation de carbonate sodique. Cette libération atteindrait son maximum au niveau des tissus enflammés où la tension de CO_2 serait, d'après EWALD (160), trois fois plus élevée (15 à 20 volumes p. 100 de CO_2 au lieu de 5 à 6 p. 100 normalement).

BINZ basait sa théorie sur l'obtention d'acide salicylique en faisant barboter du CO_2 dans une solution de salicylate de soude à 1 p. 100. Nous verrons que cette expérience a été prise par beaucoup d'auteurs comme base de l'action pharmacodynamique du salicylate.

Mais « in vivo » les conditions sont différentes en raison de l'alcalinité, du milieu humoral.

HANZLIK (215) a démontré que, dans le milieu sanguin, pour que l'acide salicylique soit libéré par l'anhydride carbonique, il faut atteindre un pH compris entre 5,9 et 6,5 absolument incompatible avec la vie. Il suffit d'ailleurs de 25 p. 100 de sérum ou de plasma pour empêcher la mise en liberté d'acide salicylique dans un mélange très acide ($pH = 5,9$) alors qu'en l'absence de sérum, cet acide est déjà libéré à un pH de 6,7.

Localement, SCOTT, THOBURN et HANZLIK (416) n'ont pas rencontré d'acide salicylique libre dans les tissus péri-articulaires enflammés, ce qui concorde avec les réactions franchement alcalines de ces tissus (pH 7,27 à 7,42) trouvées par BOOTS et CULLEN (58) dans 16 cas différents. Ces auteurs ont démontré expérimentalement qu'à un pH de 5, tout le salicylate de soude est pratiquement à l'état de combinaison, à un pH de 3 environ 50 p. 100 sont dissociés et à un pH compris entre 1 et 2, la dissociation atteint près de 100 p. 100.

Or, on sait que le pH du sang veineux est remarquablement fixé aux environs de 7,33. Parmi les chiffres les plus bas enregistrés sur le vivant, ceux de CULLEN (109) avec un pH de 6,95 et de STRAUB et MAIER (431) avec un pH de 6,87 ne permettraient pas la libération de l'acide salicylique.

Si l'on tient compte, en outre, de l'alcalinité potentielle du milieu humoral représentée par les substances tampons, on comprendra que les produits salicylés ne peuvent guère circuler à l'état d'ion acide, ce qui invalide la théorie du blocage thérapeutique de LUTEMBACHER. L'acide salicylique lui-même

ne peut circuler dans l'organisme qu'à l'état de sel sodique, comme l'avaient soutenu, dès 1875, MEYER et KOLBE (328) avec SALKOWSKI (410).

L'ADSORPTION PAR LES PROTÉINES.

En réalité, le problème est plus complexe. HANZLIK et PRESNO (218) ont démontré que, même en milieu alcalin, il existe une légère dissociation du salicylate, mais l'ion salicylique est fixé par les protéines. Ainsi apparaissent dans la circulation des complexes hémoprotéiques, décrits comme albuminates par FESER et FRIEDBERGER (165). FAISKY (162), qui va jusqu'à en donner une formule chimique, pense qu'il n'est possible de libérer le salicylate de ces complexes que par leur digestion.

C'est JACOBY (239) qui a le premier soutenu en 1908 la simple *adsorption* du salicylate par les protéines.

Cette *adsorption* a été mise en évidence en 1923, par les expériences de CHABANIER, LEBERT et LOBO-ONELL (84).

Ces auteurs ont montré que si l'on traite un sérum additionné d'une quantité connue de salicylate de soude par un déféquant qui ne précipite pas chimiquement l'acide salicylique, il ne passe dans le filtrat qu'une faible proportion de l'acide salicylique ajouté. Par ailleurs, si on essaie d'extraire par dialyse le salicylate incorporé à un plasma sanguin, la diffusion est extrêmement lente et la quantité totale diffusée, même après une dialyse très prolongée, ne représente qu'une faible proportion de l'acide salicylique ajouté.

Au contraire, si on place dans un dialyseur, d'une part, ce plasma sanguin, d'autre part une solution saline isotonique contenant le même taux de salicylate, la diffusion du salicylate est très rapide, mais se fait de la solution chlorurée vers le sérum. Le salicylate de la solution extérieure est donc attiré par le sérum qui avait cependant la même teneur en acide salicylique.

Dans un travail postérieur (84 *bis*), les mêmes auteurs concluent que l'adsorption de l'ion salicylique par le sérum sanguin se produit aussi *in vivo*.

Chez un sujet qui a ingéré du salicylate de soude, ils calculent en fonction de l'acide salicylique débité par les urines, la salicylémie que le sujet devrait présenter d'après sa constante uréo-sécrétoire. Si tout l'acide salicylique était libre dans le sérum on devrait trouver par dosage un ordre de grandeur voisin de celui donné par le calcul. Or, la salicylémie trouvée par dosage est 5 à 6 fois plus grande et l'on sait d'autre part que le salicylate est une substance sans seuil. La proportion d'ion salicylate du sérum qui commande la sécrétion de cette substance ne représente donc qu'une faible partie de la teneur réelle du sérum en acide salicylique. La plus grande partie collée aux albumines échappe à l'excrétion.

DAVRIENT (125) avait montré en 1921 l'adsorption du salicylate par la gélatine *in vitro*. En présence de celle-ci, 44 p. 100 du salicylate seulement pouvaient être extraits de la solution primitive.

Par contre, COQUOIN (99) émet des doutes sur la réalité de cette adsorption par les albumines. Dialysant du sérum normal additionné de salicylate dans des sacs de collodion imperméables à l'albumine, il voit du salicylate passer des sacs dans le liquide extérieur. En réalité, ce résultat démontre seulement qu'il existe du salicylate non adsorbé, ce qui est parfaitement admis par les auteurs précédents.

En outre, cet auteur trouve qu'au cours des expériences de CHABANIER et ses collaborateurs, il se produit dans le liquide extérieur un précipité opaque d'albumine, dans lequel se retrouve le salicylate qui diminue le taux de la solution chlorurée. C'est là une constatation qui devrait plutôt s'inscrire en faveur de l'adsorption par les protéines.

Pour HERRERA RAMOS (227), l'adsorption est un fait logique et incontestable, s'effectuant par les protéines et par les organes, spécialement par le foie. *Cette adsorption serait labile et variable avec la quantité de salicylate dans le milieu.* Faible dans les petites salicémies, importante dans les salicylémies élevées. Elle est d'autant plus importante et plus durable que la quantité de salicylate adsorbée est plus grande et que la durée d'élimination est plus longue.

Cela explique les résultats de HÉRISSEY, FIESSINGER et DEBRAY (226) qui nient la fixation hépatique, parce qu'en

administrant 0 gr. 002 par la bouche, ils retrouvent du salicylate dans l'urine.

Il n'existe donc pas une fixation réelle définitive, mais une adsorption protéique constituant une véritable réserve de salicyle qui diminue à mesure que s'abaisse la salicylémie, c'est-à-dire à mesure que se produit l'élimination salicylée.

C'est cette conception de l'équilibre entre la concentration du salicyle libre et du salicyle adsorbé qui permet de concilier cette adsorption et la récupération quasi totale du salicylate par les urines.

SALICYLATE ET GLOBULES

Les globules n'échappent pas au nouvel équilibre ionique créé par l'apport du salicylate dans le sang. La perméabilité de la membrane globulaire aux anions permet le passage de l'ion salicyle à l'intérieur du globule où il est partiellement adsorbé par les protéines et en partie neutralisé à l'état de salicylate de potassium.

FRIEDERICHSEN (171), en dosant le taux du salicyle dans les globules et dans le plasma du sang de lapin, trouve un rapport d'environ 0,5 — les valeurs pour le sérum et le sang total étant proportionnelles à 120 et 100.

Chez le chien, HERRERA RAMOS (228) trouve une répartition sensiblement identique. **Le rapport salicylé érythroplasmatique varie entre 0,43 et 0,63, limites qui rappellent celles du rapport chloré du même type.**

Pour cet auteur, cette répartition dépendrait de la perméabilité des globules et de l'adsorption des protéines plasmatiques et globulaires, de sorte que seraient plus riches les globules hyperchromes et moins riches les globules hypochromes. De même, le rapport augmente au bénéfice des globules quand l'albumine plasmatique diminue.

En résumé, le salicylate de soude circule :

1° Sous forme de salicylate de sodium en solution dans le plasma, car l'alcalinité du milieu gêne son ionisation.

2° Sous forme de complexe salicylo-hémo-protéique, constitué par des ions salicyliques adsorbés par les protéines sanguines : formation labile, variant selon la concentration plasmatique en salicyle.

3° Sous forme de salicylate globulaire, probablement à l'état d'adsorption par les protéines globulaires et à l'état de salicylate de potassium.

4° Sous forme de complexe salicyl-glycuronique d'origine hépatique, et probablement comme acide salicylurique en proportion pratiquement indosable.

INFLUENCE DU BICARBONATE DE SOUDE SUR LA SALICYLÉMIE

Dès 1907, EHRMANN (158) avait démontré que les fortes doses de bicarbonate de soude favorisaient l'élimination du salicylate ; GRAHAM et MORRIS (194), en 1933, en apportaient de nouvelles preuves. Ils administraient à 3 sujets, pendant une période de six jours, une dose totale de 23 grammes de salicylate sans bicarbonate et étudiaient la moyenne de l'élimination. Puis, en une nouvelle période de six jours, ils administraient la même quantité de salicylate, mais avec une dose double de bicarbonate de soude. Ils constataient que la salicylémie et l'élimination urinaire étaient **triplées** par le bicarbonate.

Noms	B		M	
	6 jours salicyl. seul	6 jours salicyl. + bicarbon.	6 jours salicyl. seul	6 jours salicyl. + bicarbon.
Périodes				
Total de salicylate donné en gr. . .	23,33	23,33	23,33	23,33
Total de bicarbonate donné en gr. . .	0	46,66	0	46,66
Salicylémie en mgr..	9,3	29,0	6,9	13,0
Total de salicylate Na excrété par urine en gr.	6,06	20,25	6,57	21,33
Taux du salicylate excrété	26 %	86 %	28 %	90 %

Influence du bicarbonate de soude sur la salicylémie et l'excrétion urinaire du salicylate, d'après Graham et Morris (194).

HERRERA RAMOS (227) a trouvé chez le chien, des résultats analogues :

	TAUX DE LA SALICYLÉMIE	
	Sans bicarbonate	Après ingestion de bicarbonate
10 minutes après l'ingestion . . .	0,094 %	0,16 %
25 — — — . . .	0,14 —	0,30 —
60 — — — . . .	0,19 —	0,44 —
90 — — — . . .	0,20 —	0,44 —
2 heures — — — . . .	0,20 —	0,42 —

Pour cet auteur, le bicarbonate introduit dans le milieu humoral, loin de bloquer les ions salicyliques comme le redoute LUTEMBACHER (308), déplace partiellement le salicylate des globules et des complexes protéiques, provoquant une augmentation très apparente dans le sang, mais engendrant en réalité seulement une augmentation du salicylate plasmatique. Par suite, une grande quantité du produit est offerte à l'excrétion rénale et la quantité retrouvée dans l'urine est plus élevée.

Il conviendrait de rapprocher des résultats précédents ceux de MYUNG CHOO-WAN (338) chez le lapin. Dans une expérience-témoin, après injection préalable de 15 cmc. d'eau distillée, la quantité d'acide salicylique retrouvée dans les urines dans les six heures qui suivent l'injection du salicylate est de 37,2 p. 100 et en vingt-quatre heures de 57 p. 100 de la quantité totale.

Après injection préalable de 15 centimètres cubes d'une solution d'acide chlorhydrique à 0,01 p. 100, les proportions correspondantes d'acide salicylique retrouvées dans l'urine sont de 10,4 p. 100 et de 22,8 p. 100. Par contre, après incorporation préalable de 15 centimètres cubes d'une solution de bicarbonate de soude à 1,4 p. 100, on retrouve en six heures, 92,9 p. 100 de l'acide salicylique absorbé, et 95,5 p. 100 en vingt-quatre heures.

ROSOWSKAIA et TCHERKESS (406), étudiant l'influence de l'alimentation acide ou alcaline sur l'accumulation et l'élimination des salicylates chez le lapin, aboutissent à des conclusions identiques.

A) *Dans le cas d'un régime mixte*, la salicylémie atteint son maximum de une à deux heures après l'injection et devient nulle au bout de vingt-quatre heures. L'élimination rénale se fait en vingt-quatre heures dans la moitié des cas, le total des salicylates excrétés représentant 12 à 20 p. 100 de la quantité injectée.

B) *Dans le cas d'un régime riche en acides*, l'augmentation des salicylates dans le sang se fait plus lentement, le maximum est atteint plus tardivement. L'élimination rénale se produit comme pour le régime mixte.

C) *Dans le cas d'un régime riche en bases*, l'évolution de la salicylémie est plus rapide. Le maximum est atteint au bout d'une heure après l'injection : quatre à cinq heures après celle-ci, on ne trouve plus que des traces de salicylate dans le sang. L'élimination se fait aussi plus rapidement et 35 à 75 p. 100 de la quantité injectée se retrouvent dans les urines.

II. — LES ÉTAPES DE LA TRAVERSÉE ORGANIQUE DU SALICYLATE

Le salicylate de soude, substance très soluble et diffusible, traverse assez rapidement l'organisme. Après l'ingestion d'une dose unique de 1 gramme de salicylate par des sujets normaux, FIESSINGER et DEBRAY (167) voient apparaître le salicylate dans la circulation générale après dix minutes, mais le maximum de la salicylémie n'est atteint qu'au bout d'une heure à une heure et demie. Celle-ci se prolonge pendant plus de douze heures.

L'élimination urinaire débute de cinq à quinze minutes après l'ingestion d'après LESNÉ, M^{me} ARDOUIN-LINOSSIER et BEAUFILS (291).

Depuis son entrée dans l'organisme jusqu'à son élimination, le salicylate franchit un certain nombre d'étapes qu'il nous paraît utile de bien connaître pour comprendre ses effets sur les différentes fonctions. Nous étudierons ces étapes dans le cas d'introduction par voie buccale et nous indiquerons ensuite les différences avec les autres voies.

1^{re} ÉTAPE : GASTRIQUE

Dans les conditions ordinaires de la salicylothérapie, *l'absorption gastrique doit être faible* en raison de la brièveté du séjour dans l'estomac et de l'alcalinisation préventive par le bicarbonate de soude. En effet, CARNOT, PAPACONSTANTINOU et SIMONNET (75) ont montré sur le chien que l'absorption gastrique était nulle quand le contenu stomacal était neutre ou alcalin.

Ces auteurs ont expérimenté sur des chiens anesthésiés au chloralose ou au somnifène, et dont ils avaient lié le pylore et le cardia en respectant les vaisseaux. Le salicylate de soude en solution aqueuse à 10 p. 100 était introduit dans la cavité gastrique par ponction de la paroi au moyen d'une aiguille fine. Le médicament était recherché et dosé par la méthode de HERISSEY, dans les urines recueillies par cathétérisme urétéral et dans le sérum du sang carotidien.

En milieu acide, la résorption est rapide, le salicylate de soude pouvant être décelé dans le sérum sanguin dès la troisième minute qui suit son introduction dans l'estomac, tandis que sa recherche est négative dans le contenu duodénal. Il est possible d'interrompre la résorption en rendant le contenu stomacal alcalin par l'injection de bicarbonate de soude et de la faire réapparaître par l'introduction d'une quantité convenable d'acide chlorhydrique.

Remarque intéressante. — La résorption est plus rapide dans le cas où l'animal reçoit une injection de chlorhydrate d'histamine et le taux du salicylate sanguin est très notablement accru dans le cas où la muqueuse présente des lésions de gastrite. On peut penser qu'en milieu acide, la libération d'acide salicylique, décapant et irritant la muqueuse, facilite l'absorption au même titre que ces lésions. BREGUET (63) a montré

aussi, chez l'animal, que les substances qui déterminent une congestion locale, comme l'alcool, favorisent l'absorption gastrique.

Dans tous les cas, cette absorption n'est pas considérable, et dans les expériences de CARNOT la quantité totale du salicylate résorbé ne dépasse pas 30 p. 100.

2^e ÉTAPE : INTESTINALE

A sa sortie de l'estomac, le salicylate va trouver dans l'intestin grêle une énorme surface absorbante de 43 mètres carrés (POLICARD) (370) formée de cellules douées des plus grandes capacités dialysantes.

Aussi l'absorption, à ce niveau, est-elle extrêmement rapide, comme l'a soutenu KUMAGAWA (263) et comme l'a démontré HERRERA RAMOS (227) chez l'animal : trois minutes après l'administration orale de 4 grammes de salicylate de soude à un chien de 8 kilogrammes, c'est-à-dire 0 gr. 50 par kilogramme, la salicylémie portale était de 0 gr. 156 p. 1.000. Après dix minutes, elle atteignait 0 gr. 284 p. 1.000.

Ainsi l'absorption intestinale est rapide, mais cependant progressive, évitant l'inondation brutale des cellules hépatiques par le produit déversé dans la veine porte.

3^e ÉTAPE : HÉPATIQUE

Au cours de sa traversée hépatique, le salicylate subit une fixation qu'ont parfaitement démontrée les expériences de HERRERA RAMOS (227). Chez le chien de l'expérience ci-dessus, à une salicylémie portale de 0 gr. 156 correspondait une salicylémie sus-hépatique, au même moment, de 0 gr. 098.

Après dix minutes, les chiffres étaient de 0 gr. 284 pour la salicylémie portale et de 0 gr. 258 pour la salicylémie sus-hépatique.

D'après HERRERA RAMOS, le salicylate fixé par le foie serait en partie éliminé par la bile, en partie adsorbé par des albumines circulantes constituant des complexes salicylo-protéiques.

Ces derniers transportés dans l'intimité des tissus pourraient avoir une réelle activité thérapeutique par eux-mêmes et par la possibilité d'être désintégrés par le métabolisme cellulaire en mettant en liberté des ions salicyliques naissants hyperactifs. Cet auteur a même pensé utiliser ces complexes en pratiquant chez quelques-uns de ses malades l'autohémothérapie après traitement salicylé.

D'autre part, il est possible que ce soit dans cette étape hépatique que le salicylate s'unisse au glycocolle pour constituer l'*acide salicylurique* découvert par BERTAGAGNI (42) dans l'élimination de la salicine et confirmé pour les salicylates par BALDONI (18), STOCKMAN (429), QUICK (377) et autres.

Le salicylate pourrait s'unir au glycogène pour constituer un corps semblable aux glucosides et dont l'oxydation donnerait l'acide salicyl-glycuronique par le mécanisme que LABBÉ et ZAMFIR (275) ont indiqué pour la production de tous les corps glycuro-no-conjugués.

Cette traversée hépatique n'est pas sans conséquence pour le foie lui-même. Le salicylate diffuse facilement dans les cellules de l'organe dont il modifie temporairement l'équilibre chimique et iono-osmotique. Avec de faibles doses, l'irritation produite est sans importance et pourra même se traduire par une stimulation, mais avec des doses massives ou des doses moyennes longtemps prolongées, les effets seront nocifs comme nous le verrons plus loin.

Contrairement à ce qu'avaient pensé ROCH et SCHIFF (392), l'action pexique du foie ne peut être utilisée comme test de fonctionnement hépatique, si on étudie seulement le temps d'apparition du salicylate dans les urines; et nous avons vu par ailleurs comment l'adsorption du salicylate pouvait se concilier avec une excrétion quasi totale.

ROCH et SCHIFF administraient 0 gr. 04 de salicylate de soude à 8 heures du matin, et le recherchaient dans les urines de 9 à 11 heures et de 11 à 13 heures. Pour ces auteurs, « un foie normal est capable de retenir ou de transformer entièrement cette quantité de 0 gr. 04 ou même de n'en laisser passer que des quantités qui ne suffisent pas à donner des réactions avec le perchlorure de fer.

Au contraire, les foies malades laissent en général passer suffisam-

ment de salicylate pour qu'il soit possible d'en déceler la présence dans les urines.

On sait qu'HERISSEY, FIESSINGER et DEBRAY ont mis en évidence l'élimination de petites doses chez les individus normaux. D'autre part, les expériences de HANZLIR et WETZEL n'ont pas montré de modification sensible de l'élimination du salicylate chez des chiens avec foie dégénéré par le phosphore.

4^e ÉTAPE : PULMONAIRE

Après son passage dans la veine cave inférieure et le cœur droit, le salicylate devra franchir la barrière pulmonaire avant d'entrer dans la circulation artérielle. Or le poumon est un véritable « organe digestif » comme l'ont bien montré, en particulier pour les substances grasses, les travaux de BUSQUET, de ROGER (397) et de BINET (46 et 47).

On ne sera donc pas étonné de voir le salicylate subir une absorption pulmonaire temporaire semblable à la fixation hépatique, comme l'a montré l'expérience de HERRERA RAMOS déjà décrite. Au moment où cet auteur enregistrait chez son chien une salicylémie sus-hépatique de 0 gr. 098, la salicylémie ventriculaire gauche, c'est-à-dire postpulmonaire, était de 0 gr. 077 p. 1.000. A la dixième minute de l'expérience, les taux du salicylate sanguin étaient de 0 gr. 258 p. 1.000 dans la veine cave et de 0 gr. 204 p. 1.000 dans le ventricule gauche, soit une différence de 0 gr. 054 en faveur de la salicylémie à l'entrée du poumon.

5^e ÉTAPE : TISSULAIRE

A la sortie du cœur gauche, le salicylate est transporté par la grande circulation à tous les organes qui seront ainsi soumis à son action.

Au cours de cette circulation, il va de nouveau traverser le poumon et le foie (par voie artérielle maintenant), et ces organes vont continuer leur action pexique par le mécanisme de « brassage » et de « mise en charge » si bien décrit par FIESSINGER (166).

D'après les recherches de BLANCHIER (50), CARNOT et COQUOIN (74), JOSEPH (245), DELIA (130) et autres, le salicylate semble se fixer avec prédilection sur certains tissus : tendons, aponévroses, cartilages, muscles. Cette particularité est intéressante étant donné la localisation habituelle du virus rhumatismal sur ces tissus, en particulier les cartilages articulaires et les valvules cardiaques.

LIQUIDE CÉPHALO-RACHIDIEN. — Le salicylate diffuse évidemment dans tous les liquides organiques. On le retrouve dans les humeurs aqueuse et vitrée de l'œil, ainsi que dans le liquide céphalo-rachidien. Pendant la grossesse, il peut passer facilement de la mère à l'enfant : en quarante minutes d'après BENICKE (38). D'après DREYFUS-SEE (151 *bis*), il ne passe que très faiblement dans le lait, chez la femme.

Dès 1878, LIVON et BERNARD (297), puis BLANCHIER (50) en 1879, avaient démontré la perméabilité des méninges au salicylate, chez le chien. D'après OHNO JUNICHIRO (349) et DELPHAUT (135 *bis*), ce médicament peut être décelé, dans le liquide céphalo-rachidien du chien, quarante-cinq minutes après l'injection intraveineuse. Nous avons pu nous-mêmes constater ce passage, une heure et demie environ après l'injection sous-cutanée chez les poissons cartilagineux (raies et roussettes). Chez l'homme, BERNARD et DANIEL (41) ont montré que la barrière hémoméningée ne se laisse forcer par le salicylate qu'après deux heures environ. C'est sans doute pour avoir méconnu ce fait que certains auteurs ont eu des résultats négatifs.

Par contre, la présence insoupçonnée du salicylate dans le liquide céphalo-rachidien a pu faire interpréter comme réaction de GERHARDT positive intense la coloration produite par le perchlorure de fer.

Voici quelques-unes des valeurs trouvées par les auteurs précités :

TEMPS APRÈS L'INGESTION	TAUX EN MGR. DANS LE L. C.-R.	TAUX EN MGR. DANS LE SANG
1 heure	0	290
2 —	Traces	374
3 —	28,8	381
5 —	32	314
6 —	37	308
7 —	46	266
8 —	52	222
9 —	34	155
12 —	20	100
20 —	10	50
24 —	Traces	30
26 —	0	30

Inversement, le salicylate introduit par ponction sous-occipitale passe assez rapidement dans le plasma sanguin (DELPHAUT) (135 *bis*).

6^e ÉTAPE : RÉNALE : ÉLIMINATION DU SALICYLATE DE SOUDE

Une fois introduit dans la circulation, le salicylate passe rapidement dans les diverses sécrétions. OHNO JUNICHIRO (349) le retrouve chez le chien, presque tout de suite après l'injection intraveineuse dans l'urine, cinq minutes après dans la salive, dix-huit minutes après dans le suc pancréatique, vingt-cinq minutes après dans la bile.

GAMBILLARD (174) l'a décelé dans ce dernier liquide dix minutes après l'injection intraveineuse chez l'homme.

D'après le premier auteur, la bile pourrait éliminer jusqu'à 8. p. 100 de la quantité de salicylate administré. Mais le salicylate ainsi excrété doit être réabsorbé par l'intestin, car HANZLIK n'en retrouve pas dans les fèces. L'élimination salicylée est essentiellement urinaire.

Nous avons vu que cette sécrétion rénale était commandée par le taux du salicylate sanguin non adsorbé par les protéines. CHABANIER et ses collaborateurs (83) ont proposé pour l'acide salicylique l'appellation de « substance à pseudoseuil rénal par collage aux albumines du plasma ». La sécrétion de l'acide

salicylique par le rein dépend donc de la valeur sécrétoire de l'organe et du degré d'adsorption de cette substance par le plasma. Or, celui-ci varie peu d'un sujet à l'autre (de 15 à 25 p. 100 d'après les auteurs précédents). C'est pourquoi, le salicylate a pu être proposé comme moyen d'exploration fonctionnelle des reins.

La quantité totale éliminée est très variable. Elle dépend du mode d'administration. LESNÉ, M^{me} ARDOUIN-LINOSSIER et BEAUFILS (291) donnent comme taux d'élimination chez l'enfant 68 p. 100 après ingestion, 45 p. 100 après instillation rectale, 88 p. 100 après injection intraveineuse. Nous avons déjà vu, par ailleurs, l'énorme influence du régime et des alcalins (bicarbonate de soude) sur cette élimination.

Quant à la **durée d'élimination**, elle dépend essentiellement de la quantité totale absorbée, et aussi de la voie d'absorption. Par exemple BLANCHIER (50) éliminait 1 à 2 grammes de salicylate pris par la bouche en vingt-deux heures, 4 à 6 grammes en quarante-quatre heures, 6 à 8 grammes en soixante-douze heures.

D'après SCHLESSER (411), 1 gramme de salicylate injecté dans les veines s'éliminerait chez un adulte normal pendant treize heures, 2 grammes pendant seize à vingt-quatre heures, 3 grammes pendant trente-six à quarante-huit heures. Chez les jeunes rhumatisants de LESNÉ, la durée d'élimination de 1 gr. de salicylate était de vingt-cinq heures après instillation rectale, vingt-huit heures après administration buccale, trente-quatre heures après une injection intraveineuse.

Ces résultats concorderaient avec l'opinion de MENDEL (324) d'après laquelle l'élimination de l'iodure de potassium et du salicylate de soude s'effectuerait plus lentement après introduction dans l'organisme par voie intraveineuse que par les voies digestives.

Bien entendu cette élimination dépend avant tout du pouvoir sécrétoire du rein, et celui-ci doit être contrôlé au cours de tout traitement salicylé intensif.

SOUS QUELLE FORME LE SALICYLATE EST-IL ÉLIMINÉ ?

L'acide salicylique et ses sels s'éliminent par l'urine, en partie sous forme de salicylate et de salicylurates alcalins, en partie sous forme d'acides sulfoconjugués et à l'état de combinaisons avec l'acide glycuronique. Il y aurait également formation d'une certaine quantité d'acide dioxybenzoïque (acide oxysalicylique ou gentisique $C^6H^3COOH (OH)^2$) et d'hydroquinone $C^6H^4 (OH)^2$ [NEUBERG (342) et ANGELICO (8bis)].

Après absorption de grandes quantités de salicylate, l'urine devient noire par formation de pyrocatechol et autres produits d'oxydation.

Etant donné l'acidité habituelle de l'urine, une certaine proportion d'acides salicylique et salicylurique se trouve libérée.

La présence *d'acide salicylurique* a été mise en doute par HANZLIK (213). Mais la méthode d'extraction de cet auteur est critiquée par HOLMES (235) qui trouve l'acide salicylique excrété dans le rapport de 40 p. 100 libre à 50 p. 100 combiné à la glycine. Plus récemment, QUICK (377) confirme ces résultats, mais remarque que les proportions dépendent de la quantité de salicylate ingéré. Avec des doses croissantes, l'excrétion d'acide salicylique libre augmente proportionnellement, alors que la quantité d'acide salicylurique formée est peu modifiée. Il montre, d'autre part, que la glycine exogène (gélatine ajoutée à la ration) a une faible influence sur l'excrétion d'acide salicylurique. Ces résultats concorderaient avec la règle découverte par cet auteur, que l'union de la glycine avec un groupement carboxyle est remarquablement inhibée lorsque celui-ci est attaché à un dérivé ortho du noyau benzénique. La grande tolérance des herbivores au salicylate s'expliquerait mieux par l'influence du régime alcalin sur l'excrétion urinaire que par leur aptitude à fabriquer des combinaisons avec le glycocolle.

III. — ACTION DU SALICYLATE SUR LES PRINCIPALES FONCTIONS ORGANIQUES

1° ACTION SUR LES SÉCRÉTIONS

D'une façon générale, l'action du salicylate sur les sécrétions est diphasique : dans une première phase, seule atteinte avec les petites doses, il y a hypersécrétion par vaso-dilatation et action sur les cellules glandulaires et les nerfs sécréteurs. Dans une deuxième phase, on observe une diminution sensible de la sécrétion.

Chez un chien curarisé et soumis à la respiration artificielle, BLANCHIER (50) introduit des canules dans les canaux de Wharton, dans le canal pancréatique, le cholédoque et les uretères. Normalement, il s'écoule par minute :

I Goutte de salive ;
XXI Gouttes de bile ;
II Gouttes d'urine ;
0 de suc pancréatique.

Il injecte 5 grammes de salicylate dans la saphène ; 5 minutes plus tard, on compte par minute :

XX Gouttes de salive ;
XXI Gouttes de bile ;
VI Gouttes d'urine ;
0 de suc pancréatique.

Au bout d'un quart d'heure, les sécrétions urinaire et salivaire sont redevenues normales, la bile est diminuée.

a) **SÉCRÉTION URINAIRE.** — Le salicylate a donc une action diurétique passagère, comme l'ont montré par ailleurs BARDIET et FRENKEL (24). Les doses exagérées et toxiques produisent une irritation et de la congestion de l'épithélium rénal d'où souvent apparition de l'albuminurie et même parfois de l'hématurie.

L'augmentation notable de l'urée et surtout de l'acide urique sous l'influence du salicylate peut être due en partie à son influence sur le métabolisme. Le bicarbonate de soude accentue

nettement cette action sur le pouvoir de concentration uréique du rein [GRAHAM et MORRIS (194)].

b) **SÉCRÉTION SALIVAIRE.** — Pour BLANCHIER et ROCHE-FONTAINE, le salicylate agirait sur les glandes, surtout par l'intermédiaire du système nerveux.

Ces auteurs ont sectionné le nerf lingual droit un peu au-dessus du point où la corde du tympan s'en sépare pour se rendre à la glande sous-maxillaire. Les glandes ne sécrétaient pas. Une première injection de 1 gramme de salicylate de soude dans la saphène était sans action. Une deuxième injection donne au bout de quarante secondes des gouttes rapides de salive dans le canal de Wharton gauche, alors que le droit (côté du lingual sectionné) ne donnait rien.

Au contraire, l'injection intraveineuse de jaborandi (3 cmc. d'une infusion de 3 grammes de feuilles dans 30 centimètres cubes d'eau) donne une sécrétion abondante par les deux canaux de Wharton.

La salive donne la réaction de l'acide salicylique à partir de la sixième goutte de la sécrétion provoquée.

c) **SÉCRÉTION BILIAIRE.** — Chez le chien le salicylate n'influencerait pas la sécrétion biliaire ou tendrait plutôt à la diminuer d'après l'expérience de BLANCHIER, précédemment décrite et celle de BRUGSH et HORSTERS (67). Il s'agirait d'une action anticholécystokinétique. Cependant, d'après POUCHET, ce sel aurait une action cholagogue remarquable chez l'homme, et heureusement, surtout à faible dose. L'hyper-sécrétion apparaît trente à quarante-cinq minutes après l'ingestion et atteint son maximum au bout de deux à trois heures. Le salicylate de soude est considéré comme un cholérétique actif par un grand nombre d'expérimentateurs comme RUTHERFORD (408 bis), PRÉVOST et BINET (373 bis). D'après DOYON et DUFOURT (150 bis), il a surtout une action fluidifiante, l'augmentation de la sécrétion portant principalement sur l'eau.

Ces résultats ont été confirmés par F. RAMOND après instillation duodénale et CHABROL et MAXIMIN après injection intraveineuse. D'après CHABROL et CHARONNAT (85 bis), qui ont

étudié l'action d'une cinquantaine d'acides aromatiques, le pouvoir cholagogue de ces derniers est en rapport :

a) *avec la fonction phénolique.* — Le *gallate de soude* qui est un triphénol (trioxybenzoate de soude) étant plus cholagogue que le *salicylate de soude* (ou oxybenzoate de soude) qui l'est lui-même beaucoup plus que le *benzoate de soude*.

b) *avec le nombre de noyaux aromatiques.* — L'oxy-naphthtoate de soude qui renferme deux noyaux benzéniques est plus actif que le salicylate, et l'*atophan* qui a trois noyaux aromatiques est le plus actif de la série.

c) *avec le groupement carboxylé.* — Car sa suppression fait disparaître les propriétés cholagogues. Pour LATTUCA et NASCA (279 bis), le salicylate de soude n'a pas d'action marquée sur le tonus ou la contractilité de la vésicule biliaire isolée.

SURMONT et DUMONT (435) ont montré la supériorité du salicylate de magnésie sur le sulfate de magnésie, dans l'épreuve de MELTZER-LYON.

Avec des doses six fois moindres que celles utilisées avec le sulfate, puisqu'ils remplacent les 20 centimètres cubes de la solution à 33 p. 100 de sulfate de magnésie par 10 centimètres cubes d'une solution à 10 p. 100 de salicylate de magnésie, ils obtiennent une réponse vésiculaire plus rapide et un écoulement de bile B plus abondante qu'avec le sulfate.

D'autre part, sur cinq sujets cholécystectomisés, l'introduction du salicylate de magnésie dans le duodénum a provoqué nettement l'augmentation de la récolte par le tube d'Einhorn d'une bile ayant les caractères de la bile C.

Le salicylate de magnésium est donc un cholagogue total, à la fois cholérétique, comme le montre son action chez les cholécystectomisés, et cholécystokinétique.

d) **SÉCRÉTION SUDORALE.** — L'augmentation de la sécrétion sudorale, sous l'influence du salicylate paraît en relation avec la vaso-dilatation cutanée. Les sueurs profuses de l'intoxication salicylée entraînent une déshydratation marquée qu'il faut savoir prévenir ou traiter d'urgence.

2° ACTION SUR LE TUBE DIGESTIF

a) **LES VOMISSEMENTS** et les nausées qui sont fréquemment observés après l'administration de salicylate peuvent avoir trois origines différentes.

Chez le chien, animal qui vomit facilement, le salicylate paraît agir directement et rapidement sur le centre bulbaire. BLANCHIER (50) constate en effet que le vomissement apparaît plus rapidement après injection intraveineuse qu'après l'introduction du médicament dans l'estomac : en deux expériences, l'animal vomit quatre minutes après le début de l'injection et les matières rejetées ne contiennent aucune trace de salicylate. Après l'injection intraveineuse de salicylate à des lapins à pylore lié, il ne s'élimine pas d'acide salicylique dans l'estomac d'après ZUNZ.

Chez l'homme, l'injection intraveineuse de salicylate n'entraîne pas ces troubles. Après ingestion, les vomissements précoces sont dus à l'irritation de la muqueuse gastrique. Cette intolérance est considérablement diminuée par l'adjonction de bicarbonate de soude qui empêche la formation d'acide salicylique dans l'estomac. Quant aux vomissements tardifs qui coexistent avec d'autres troubles toxiques, ils dépendent de l'acidose provoquée car ils cèdent au traitement insulinique.

b) **ACTION SUR L'INTESTIN.** — La constipation paraît assez fréquente au cours de l'intoxication salicylée.

L'action du salicylate sur les mouvements péristaltiques et pendulaires a été étudiée *in situ*, chez le chien chloralosé, par DELPHAUT (135 bis). L'enregistrement à l'aide de la méthode du ballon a donné les résultats suivants :

a) *Après injection intraveineuse* de salicylate à la dose de 0 gr. 05 à 0 gr. 15 par kilogramme, il y a souvent arrêt ou diminution des mouvements et du tonus, suivi d'une accélération compensatrice. Avec les doses plus élevées, on constate une stimulation nette, sans arrêt préalable.

b) *Par perfusion lente* continue, il se produit, dès le début,

une chute du tonus avec immobilisation; sur certains animaux l'intestin s'accélère au contraire.

c) *Après injection de pilocarpine*, le salicylate détermine une accélération et une augmentation du tonus.

Sur l'intestin isolé du chien, le même auteur constate, à la dose de 1 p. 1.000, une baisse du tonus et des mouvements, après une phase d'excitation fugace.

Nous avons recherché l'action du salicylate sur l'*intestin isolé de cobaye*. Les faibles doses sont pratiquement inefficaces; mais à partir d'une concentration de 1 à 2 p. 1.000, on observe une action diphasique des plus nettes qui rappelle celle de la nicotine. Dès l'introduction du salicylate dans le liquide de Tyrode, la courbe devient ascendante et cette élévation marquée et rapide du tonus est bientôt suivie d'une dépression progressive plus accentuée et prolongée.

Le même tracé est obtenu après action préalable de l'atropine ou de l'yohimbine, et l'abaissement du tonus se retrouve après excitation par le chlorure de baryum. *Il s'agit donc d'une action directe sur la fibre musculaire, action à prédominance dépressive.*

Les premières mesures que nous avons faites sur le pied d'escargot soumis à l'action du salicylate (solution à 0,5 p. 100) nous font penser que ce produit augmente la chronaxie du muscle lisse. Nous avons dû malheureusement interrompre ces recherches.

c) **ACTION SUR LE FOIE.** — L'action pexique du foie sur le salicylate, parfaitement démontrée par HERRERA RAMOS, avait déjà retenu l'attention de POUCHET (371). Pour cet auteur, « cette fixation de l'acide salicylique autorise à admettre une action spéciale sur le foie révélée par les modifications de la sécrétion biliaire dont la richesse en acide salicylique s'accroît sensiblement dès que la teneur du tissu hépatique a atteint sa proportion maxima ».

Par ailleurs, l'action cholagogue des petites doses de salicylate semble s'opposer à l'action inhibitrice et congestive des doses toxiques. En réalité, cette action comporterait deux phases : tout d'abord, une phase de stimulation, d'hyperfonc-

tionnement de la cellule hépatique, qui entraînerait un surmenage et une déperdition de glycogène pouvant expliquer l'hypofonctionnement de la deuxième phase. C'est ce double effet : hyperfonctionnement initial, hypofonctionnement secondaire qui explique les divergences d'opinion entre des auteurs qui ont expérimenté à des moments différents. Pour HERRERA RAMOS (227) le salicylate agit sur le foie :

a) *Comme excitant*, par modification du milieu humoral, déclenchant l'activité de groupes cellulaires normalement au repos.

b) *Comme déglucogénisant*, l'hyperfonctionnement entraînant l'épuisement du glycogène.

c) *Comme inhibiteur fonctionnel*, réduisant le pouvoir glycogénétique de l'organe, comme l'a montré MULLER (334) et l'activité diastasique des cellules trabéculaires.

L'appauvrissement de la cellule hépatique en glycogène et l'inhibition de la glycogénèse entraînent des troubles profonds des importantes fonctions métaboliques de cette cellule, avec toutes leurs conséquences.

Ainsi s'expliqueront, en particulier, l'apparition des corps cétoniques dans la circulation et les troubles d'acido-cétose au cours de l'intoxication salicylée.

Ces troubles des fonctions hépatiques peuvent apparaître sans se traduire par des lésions constatables à l'aide des techniques histologiques habituelles. Peut-être à ce stade les techniques mitochondriales permettraient-elles déjà de rencontrer les images de circulation et de margination du chondriome décrites par GRYNFELT et LAFONT (200) ou les petites altérations tinctoriales protoplasmiques indiquées par NOEL (344) et ROZIER (345).

Mais si l'action du salicylate se poursuit, elle pourra déterminer des lésions anatomiques parfaitement décelables. C'est ainsi que, dans les cas de KIES, KALHE et LAVANTOWICZ, et dans les expériences de GAMMA (175), des lésions dégénératives ont été constatées.

Le cas de PAISSEAU, FRIEDMAN et VAILLE (357) montrait une dégénérescence graisseuse diffuse de tout l'organe avec

congestion marquée. Même constatation dans les cas et les expériences de MADISSON (313) où cette dégénérescence coïncide avec la disparition du glycogène, et dans les expériences de HERRERA RAMOS.

d) **ACTION SUR LA GLYCÉMIE.** — L'influence du salicylate sur la glycémie est en rapport avec son action sur la fonction glycogénique des tissus hépatique et musculaire. Mais il est probable qu'elle traduit aussi une action sur le pancréas endocrine qui n'a pas été étudiée.

Là encore, les effets diffèrent suivant la dose. Aux doses thérapeutiques, le salicylate produit une *hypoglycémie* très nette comme l'ont montré les expériences de M^{lle} CINQUALBRE (91) chez le cobaye, et VAILLE (447) chez l'homme. D'ailleurs, HAYEM (222 *bis*) n'avait-il pas préconisé le salicylate dans le traitement du diabète sucré ? Avec les doses toxiques, VAILLE a mis en évidence une action hyperglycémiant chez le lapin. EGE et HENRIQUES qui ont réussi à provoquer une acidose salicylée chez la chèvre signalent une élévation de la glycémie. L'hyperglycémie a été signalée également chez l'homme dans quelques cas d'intoxication par le salicylate de soude ou par le salicylate de méthyle. [PAISSEAU, FRIEDMAN et VAILLE (357), OLSTED et ALDRICH (350)].

- 3^o ACTION SUR L'APPAREIL CIRCULATOIRE

A) **ACTION SUR LE CŒUR.** — De rares cas de collapsus cardiaque ont été signalés au cours de traitements salicylés. Mais ces cas, parmi lesquels ceux de SEILER (418), d'ABELIN (1), de GOODHART (192), datent d'une époque où l'impureté des produits employés peut être mise en cause. Ils sont tout à fait exceptionnels et paraissent correspondre à une fragilité particulière du fait d'une tare antérieure.

Il en est de même des troubles du rythme provoqués par la médication salicylée. BLANCHIER (50) cite le cas exceptionnel d'une malade chez qui le salicylate de soude à la dose quotidienne de 4 et 6 grammes produisit, le quatrième jour, un ralen-

tissement si considérable du pouls (40 à la minute) qu'on fut obligé d'en suspendre l'administration. Quelques mois plus tard, ce médicament essayé de nouveau dut être encore suspendu pour la même raison. VAQUEZ (452) admet la possibilité d'arythmie, car « l'intoxication par les sels de sodium augmente l'excitabilité cardiaque et provoque facilement l'apparition d'extra-systoles ».

Cependant, de nombreuses recherches expérimentales, dont celles de PICHON (367), ont montré qu'aux doses thérapeutiques le salicylate est sans action sur le cœur. Les doses toxiques manifestent leurs effets en deux phases : d'abord une excitation se traduisant par l'accélération du rythme et l'augmentation d'amplitude des contractions, puis une action dépressive, marquée par le ralentissement, l'irrégularité du rythme et la diminution de l'énergie systolique, se terminant par l'arrêt du cœur en diastole.

Avec le cœur de grenouille isolé et perfusé au liquide de RINGER-LOCKE, FRIEDERICHSEN (171) montrait que l'arrêt en diastole n'était obtenu qu'avec une concentration minima de 0,5 p. 1.000. Si l'on perfuse l'organe avec du sang, la concentration mortelle monte à 2 p. 1.000 et si le cœur n'est pas séparé de l'organisme, elle atteint 4 p. 1.000.

Chez le lapin, la concentration mortelle serait de 1,5 p. 1.000. Pour bien interpréter ces résultats, il faut se rappeler que les taux maxima de la salicylémie dans les traitements salicylés les plus énergiques sont de l'ordre de 0,2 à 0,4 p. 1.000.

D'après BLANCHIER (50) l'action inhibitrice des doses toxiques de salicylate sur le cœur serait due à une excitation bulbaire transmise par le pneumogastrique, car la section de ce nerf entraîne une accélération marquée. Mais cette accélération se produit dans les mêmes conditions chez l'animal normal, et l'action bulbaire ne saurait être invoquée pour expliquer le ralentissement du cœur isolé. L'expérience de BLANCHIER démontre simplement l'intégrité des propriétés fonctionnelles des pneumogastriques au cours de l'intoxication salicylée. Après la section de ces nerfs, le cœur finit quand même par se ralentir et s'arrêter en diastole sous l'influence de la drogue.

MODRAKOWSKI et SIKORSKI (331) d'une part, GOMES DA

COSTA (190) d'autre part, ont mis en évidence l'action stimulante des petites doses de salicylate de soude, sur le cœur isolé de grenouille. Pour ces auteurs, *l'héxétone* devrait ses propriétés analeptiques au salicylate utilisé comme solvant (chaque centimètre cube contient 0 gr. 01 d'héxétone et 0 gr. 25 de salicylate).

B) ACTION SUR LA PRESSION ARTÉRIELLE. — *Chez le chien* chloralosé, l'injection intraveineuse de petites doses de salicylate de soude produit une élévation rapide et passagère de la pression carotidienne, comme nous avons pu le vérifier avec M. le Professeur HAZARD, après BARDIET et FRENKEL (24), Mc GUIGAN et HIGGINS (323), DELPHAUT (135 bis).

Cette ascension fugace de la tension artérielle paraît coïncider avec l'action stimulante sur le cœur et sur les muscles lisses que nous avons précédemment décrite.

Sur le chien curarisé, et aux doses toxiques, BLANCHIER (50) trouve des résultats analogues, mais l'élévation de pression se maintient jusqu'au voisinage de la mort.

Par contre KOEHLER (256) avait signalé, chez le lapin, les effets dépresseurs du salicylate qui, pour FRIEDRICHSEN (171) n'apparaissent qu'à la phase terminale de l'intoxication. En administrant le salicylate par *perfusion* lente et continue chez le chien chloralosé, DELPHAUT (135 bis) trouve aussi que la tension artérielle n'est modifiée que par les doses toxiques qui produisent une chute rapide et définitive. Cet auteur a constaté que *le salicylate diminuait l'intensité des réflexes à point de départ sino-carotidien*.

Chez l'homme, le salicylate n'a pratiquement aucune action sur la tension artérielle aux doses thérapeutiques. Cependant, la médication salicylée intensive aurait un effet hypotenseur d'après certains auteurs comme GUIDO COSTA BERTANI (202) qui a trouvé la tension artérielle abaissée cinquante-sept fois sur 69 cas. Ce fait résulte beaucoup plus vraisemblablement de la vaso-dilatation des capillaires viscéraux et périphériques que d'une action sur le cœur.

Signalons enfin que, dans les expériences de Mc GUIGAN et HIGGINS, l'action de l'adrénaline sur la pression sanguine est

considérablement augmentée en intensité et en durée, après une injection préalable de salicylate. Les auteurs interprètent ce fait comme une sensibilisation ou une stimulation du sympathique par le salicylate. DELPHAUT (135 bis) trouve que l'hypertension adrénalinique paraît mordancée par des doses variables de salicylate, puis s'atténue pour des doses plus élevées. Le salicylate diminuerait la bradycardie adrénalinique réflexe. Pour le même auteur, l'injection de 0 gr. 05 à 0 gr. 10 par kilogramme de salicylate ne produit plus d'élévation de la pression artérielle sur le chien bisurrénalectomisé.

C) ACTION VASO-MOTRICE ET HÉMORRAGIQUE. — Les doses toxiques de salicylate provoquent, d'une manière à peu près constante, des *lésions congestives et souvent hémorragiques* des différents viscères et plus particulièrement des séreuses ; BLANCHIER (50) retrouve chez ses chiens d'expérience des ecchymoses pulmonaires sous-pleurales ; les méninges crâniennes, congestionnées, sont souvent infiltrées de sang. Chez l'homme, les autopsies après intoxication mortelle ont permis les mêmes constatations, que l'on ait employé le salicylate de soude, le salicylate de méthyle ou l'aspirine. Dans les cas de MADISSON (313) et de WETZEL et NOURSE, la dilatation des vaisseaux et les multiples hémorragies dans les séreuses et les parenchymes (cœur, poumons, reins, cerveau, intestin, utérus) étaient les caractères les plus saillants.

Ces lésions se produisent avec des doses non mortelles. Sur 5 chiens qui avaient parfaitement supporté un traitement salicylé, l'un d'eux, sacrifié pour l'étude anatomo-pathologique, montra de l'œdème, de la congestion et des hémorragies de la muqueuse de l'estomac, de l'intestin et de divers organes (DOOD, MINOT et ARENA (149)). Les malades de MADISSON avaient présenté des ecchymoses pendant la vie. Les *épistaxis* ne sont pas exceptionnelles au cours du traitement salicylé ; LIAN et FAQUET (295) ont rapporté récemment un cas d'œdème papillaire et d'hémorragie rétinienne après une injection intra-veineuse de salicylate de soude. Une intéressante observation de M. le Professeur SÉDALLIAN publiée dans la thèse de SAUBESTY

(Lyon 1940) rapporte un cas d'hémorragie nasopharyngée incoercible qui mit les jours d'une malade en danger.

Il s'agissait d'une jeune fille de 20 ans qui avait reçu 12 grammes par jour de salicylate de soude pendant trois jours, pour crise de R. A. A. Dès le deuxième jour apparurent, précédées par des hémorragies sous-conjonctivales, des épistaxis répétées d'une telle importance que l'on redouta le lendemain, une issue fatale. Les hémorragies se faisaient en nappes sur toute l'étendue de la muqueuse des fosses nasales et du pharynx. Elles se compliquaient encore d'hémorragies gingivales et n'étaient arrêtées que temporairement par des tamponnements. En outre, la moindre piqure spontanée provoquait à son niveau l'apparition d'un hématome toujours volumineux sans qu'il existât cependant de purpura spontané. Le traitement médical (chlorure de calcium, acide ascorbique, hémopeptine, extrait de foie) a semblé n'avoir que peu d'effet. *En revanche, ces hémorragies ont cessé brusquement lorsqu'on a supprimé le salicylate.* Il est par ailleurs remarquable que l'administration ultérieure de 6 grammes de ce médicament n'a pas provoqué de complications.

Cette action hémorragique doit faire prescrire avec prudence le salicylate chez les femmes en gestation ou au moment des règles, ainsi qu'aux hémophiles et aux hémogéniques.

Le salicylate augmente la déperdition de chaleur par la *vasodilatation* des capillaires cutanés. Mais les perturbations vasodilatatrices peuvent être localisées. POUCHET (371) rapporte une observation de FELTZ concernant une rhumatisante qui avait pris 200 grammes de salicylate à doses réfractées en un mois.

Elle fut prise brusquement de vomissements et d'une céphalée violente, qui lui arrachait des cris. La malade avait une face vultueuse et les crises de céphalée se répétèrent, annoncées chaque fois par une rougeur très vive partant du cou et remontant rapidement jusque sur le crâne. Elles disparaissaient en même temps que cette rougeur. Une bradycardie à 40 pulsations faisait penser à une compression cérébrale. La température d'abord élevée (38°2) s'abaissa ensuite et devint inférieure à la normale. Cet état dura neuf jours. Les phénomènes s'atténuèrent au fur et à mesure que la réaction du salicylate dans l'urine s'atténua elle-même et disparurent avec elle.

Il convient d'ajouter à ce chapitre les *troubles auditifs* qui constituent un incident fréquent et précoce de la médication

salicylée. Ils résultent probablement d'une congestion locale. Récemment, COVELL (106) observe, sur des cobayes traités par des injections sous-cutanées de salicylate de soude (0 gr. 20 par kilogramme pendant cinquante-trois jours) l'agrandissement des vaisseaux de l'oreille interne (*stria vascularis*). Sur les coupes transversales, la surface en paraît doublée. Pour cet auteur, la stase sanguine entraînerait un trouble de la nutrition et des variations de pression labyrinthique auquel peut s'ajouter l'action directe de la drogue sur les cellules nerveuses. La quinine, injectée aux mêmes doses, produit des effets analogues.

Il serait intéressant d'étudier le mécanisme des effets vasomoteurs du salicylate. Un relâchement des fibres lisses comme en produisent les nitrites nous paraît possible étant donné les effets constatés sur l'intestin de cobaye. POUCHET pense qu'il s'agit d'une action sur le centre bulbaire et sur le sympathique.

Quant aux épanchements sanguins qui impliquent une lésion des vaisseaux, il est plus difficile d'en préciser la cause. Lorsqu'ils surviennent après une longue période d'intoxication, il paraît plausible d'invoquer une action du salicylate sur le foie et les organes hématopoïétiques, voire une inhibition de la fixation ou de l'activité des vitamines A et C.

4^e ACTION SUR LA RESPIRATION

La modification du rythme et de l'amplitude respiratoire est une des actions les plus constantes des hautes doses de salicylate.

Tandis que BUSS (68) et G. SÉE (417) observent chez le lapin une dyspnée avec ralentissement respiratoire, OLTRAMARE (351), LABORDE (276) et BLANCHIER (50) constatent chez le chien une accélération du rythme en même temps qu'une augmentation d'amplitude.

Pour l'expérimentateur qui voit ces effets se produire après une seule injection de salicylate, une action directe de la drogue sur le centre respiratoire bulbaire paraît probable. Quant à la dyspnée qui survient chez l'homme, au cours de l'intoxication salicylée, nous verrons qu'elle résulte de l'acido-cétose engen-

drée par les troubles métaboliques. DELPHAUT (135 bis) a montré que l'action respiratoire du salicylate ne paraît pas avoir comme origine les zones réflexogènes du sinus carotidien, car il obtient les mêmes résultats chez les chiens normaux que chez les chiens privés, par ablation entre deux ligatures, de leur région sino-carotidienne.

Pour DOOD, MINOT et ARENA (149), l'action sur le centre bulbaire est indirecte et s'exercerait par l'intermédiaire des modifications thermiques dépendant d'une action périphérique sur le métabolisme cellulaire.

Ces auteurs expérimentent sur des chiens anesthésiés au véronal sodique. Le métabolisme de ces chiens est mesuré avec un appareil de Bénédiet-Roth, auquel ils sont reliés par une *canule trachéale*. Une injection intraveineuse de 0 gr. 1 de salicylate de soude par kilogramme, dose relativement faible, produit immédiatement une élévation de la consommation d'oxygène coïncidant avec une augmentation non moins rapide, mais modérée, de l'amplitude respiratoire, sans modification sensible du rythme. Moins d'une heure après l'injection, la température rectale commence à monter. Le rythme respiratoire s'accélère alors pour atteindre le chiffre de 200 et plus par minute. La mort qui survient quelques heures après est apparemment due à l'hyperpyrexie et à l'épuisement.

Dans une autre série d'expériences, des chiens anesthésiés et obligés de respirer par une canule trachéale reçoivent, dans les mêmes conditions, la même dose de salicylate. Mais leur température est maintenue constante par refroidissement artificiel : la portion ventrale du corps est rasée et l'animal est placé devant un ventilateur. La température rectale est soigneusement observée, et chaque fois qu'une élévation de 0°1 F. est constatée, la dissipation de chaleur est augmentée en mouillant la peau. Par ce moyen, on peut répéter la dose de salicylate quatre à cinq fois en moins de deux heures. Bien que le métabolisme soit quadruplé, on n'observe pas de modification significative du rythme respiratoire et le chien reste en apparence bonne santé, aussi longtemps que le refroidissement artificiel est continué.

Dès qu'on cesse celui-ci, une fièvre élevée et une hyperpnée rapide se développent. Lorsqu'on laisse la température s'élever avant de pratiquer le refroidissement artificiel, l'hyperpnée qui s'était développée s'abaisse rapidement avec le refroidissement. Mais le rythme reste plus rapide qu'il n'était avant l'administration de la drogue.

Dans cette série d'expériences, l'élévation de la température s'explique par le fait que les chiens obligés de respirer par une

canule trachéale ne pouvaient guère augmenter l'évaporation buccale par le halètement.

Dans les conditions normales, un chien supporte parfaitement la dose de 0 gr. 1 par kilogramme et plus, sans que sa température soit sensiblement influencée.

Pour les auteurs précédents, *la variation de température, la sensation de chaleur et l'augmentation des échanges gazeux produites par le salicylate auraient sur le rythme respiratoire et sa profondeur une influence plus considérable que l'action centrale directe de la drogue.* Cette influence est particulièrement marquée chez le chien du fait que son principal moyen de dissipation de la chaleur est le halètement.

5° ACTION SUR LA TEMPÉRATURE ET LE MÉTABOLISME

Il est classique de dire que, chez l'homme et l'animal sains, le salicylate ne produit aucune modification de la température aux doses thérapeutiques tout au moins. Deux élèves de G. SÉE l'ont constaté sur eux-mêmes, après avoir pris 10 grammes de salicylate par jour. BLANCHIER (50) n'a trouvé que des variations insignifiantes chez ses chiens d'expérience.

Par contre, CHIRONE et PETRUCCI (90) trouvent qu'à petites doses, l'acide salicylique abaisse la température dans des limites restreintes, tandis que de grosses doses peuvent l'élever notablement. Mais les résultats ne sont pas concordants. En 24 expériences faites sur des lapins, des chiens et des cobayes qui avaient reçu des doses de salicylate de soude variant de 0 gr. 1 à 1 gr. 25 par kilogramme beaucoup d'animaux ne présentaient que de faibles variations de température. Quelques-uns montraient une élévation moyenne de 0°28 (avec un maximum de 1°2), les autres accusaient un abaissement de température (moyenne 1°03).

STUHLINGER (434), sur le cobaye, constate surtout un accroissement de la déperdition de chaleur. Un des sujets présentait cependant une élévation de température de 3° après avoir reçu 225 milligrammes de salicylate de soude.

C'est EISENSCHMITT (158 bis) qui, le premier, rapporte des

résultats concordants permettant de conclure que le salicylate de soude produit une élévation marquée de la température.

Avec une dose de 0 gr. 5 par kilogramme administrée par voie sous-cutanée, il obtint une élévation de température de 1°05 chez un chien, et 1°1 chez un autre. Avec la dose de 0 gr. 05 par kilogramme, il obtint une élévation de 2°4 après deux heures et demie chez un troisième animal. Un lapin montra une élévation de 3°25. Comme tous ces animaux étaient extrêmement agités, on aurait pu attribuer cette hyperthermie à l'augmentation des mouvements. Mais l'auteur obtint les mêmes résultats après section de la moelle cervicale.

Plus récemment, Mc GUIGAN et HIGGINS (323), opérant sur le chien anesthésié à l'éther, trouvent que le salicylate élève la température à un degré surprenant. Malgré l'influence de l'éther qui, employé seul, produit une chute rapide de la température (elle tombe souvent de 40° aux environs de 35° C. en moins d'une heure), le salicylate peut élever la température de l'animal à 43° C. ou plus, et provoquer la mort par pyrexie.

Cette élévation de température est d'origine périphérique. Elle se reproduit après injection de curare, de nicotine, d'atropine et après décapitation. Elle est empêchée ou considérablement diminuée par le cyanure de sodium ou de potassium.

En raison de ces constatations et du fait, rapporté précédemment, que l'action hypertensive de l'adrénaline était remarquablement augmentée par le salicylate, Mc GUIGAN et HIGGINS attribuent l'effet décrit sur la température à une action directe sur les cellules et sur le sympathique.

Ces auteurs ont constaté que les salicylates de méthyle, de lithium, de magnésium, d'ammonium, l'acide acétylsalicylique et ses dérivés, produisaient également une élévation marquée de la température. L'action la plus rapide est obtenue avec le salicylate d'ammonium et la plus lente avec l'acide salicylique. Par contre, la benzine, le phénol, les benzoates et l'épinéphrine ne déterminent aucune pyrexie dans les mêmes conditions d'expérience.

Ces auteurs pensent que les résultats discordants cités avant les leurs s'expliquent en fonction du temps. Il y aurait d'abord

un abaissement puis une élévation de température. Pour DOOD, MINOT et ARENA (149), cette hyperthermie serait en rapport avec l'élévation du métabolisme et avec tout obstacle à la déperdition de chaleur.

Ils ont obtenu chez le chien, avec de grosses doses de salicylate, des augmentations du métabolisme de 300 à 400 p. 100. Chez l'homme, l'un des auteurs ayant servi lui-même de sujet d'expérience, le taux du métabolisme basal était augmenté de 23 p. 100 et le rythme respiratoire de 100 p. 100, après l'administration de 5 gr. 76 de salicylate.

BARBOUR et DEVENIS (20) ayant établi que les salicylates élevaient moins le métabolisme chez l'individu normal que chez le fébricitant, le même sujet fut rendu fébrile par l'injection intraveineuse de vaccin antityphique. Le taux du métabolisme s'éleva un peu avec la fièvre, comme on pouvait le prévoir ; quand la température eut atteint 38°3, on lui administra de nouveau 5 gr. 76 de salicylate de soude. Il y eut des sueurs profuses, une respiration rapide et la température tomba à 37°7. Malgré l'abaissement de température, le taux du métabolisme était trouvé de 20 à 25 p. 100 plus élevé qu'avant l'ingestion. Chez le même sujet, l'augmentation du taux du métabolisme par la même dose de salicylate était donc sensiblement la même en période fébrile qu'à l'état normal.

Chez une malade intoxiquée par l'aspirine, SYLLA (437) trouvait le métabolisme basal augmenté de 33 p. 100 le troisième jour, avec un débit respiratoire de 10 litres par minute, les chiffres revenant à la normale au sixième jour seulement. Cet auteur attribuait l'augmentation du métabolisme en grande partie à l'activité musculaire de la respiration, profonde et rapide.

En même temps que le métabolisme, la déperdition de chaleur est augmentée par les sueurs abondantes, et la vaso-dilatation cutanée. Lorsque la dissipation calorifique n'est pas entravée, comme chez l'individu normal, la température n'est pas influencée.

Lorsqu'au contraire il y a obstacle à cette déperdition, soit par les conditions expérimentales comme la canule trachéale du chien de DOOD, soit par la déshydratation intense des malades en cours d'intoxication, la température s'élève plus ou moins considérablement.

6^e ACTION SUR LE SYSTÈME NERVEUX

L'absorption de doses élevées de salicylate de soude détermine assez fréquemment des troubles sensoriels : bourdonnements d'oreilles, vertiges, nystagmus spontané [(FALBE-HANSEN) (163)], voire surdité passagère, troubles visuels avec amblyopie et amaurose transitoire.

Nous avons vu que ces effets pouvaient être déterminés par des troubles circulatoires : œdème, congestions et même hémorragies résultant de l'action de la drogue.

Il en est de même du *délire salicylé*, tranquille ou agité, s'accompagnant de congestion de la face, d'hallucinations surtout auditives, parfois visuelles. Ce délire guérit toujours. Il peut évidemment se compliquer lorsqu'il évolue sur un terrain éthylique (*delirium tremens*). Il diffère du délire rhumatismal par l'absence de poussée fébrile et une tendance contraire à l'hypothermie.

Si nous rapprochons de ces faits les interprétations de ses effets sur le rythme respiratoire, le salicylate semble devoir être dépossédé d'une partie de son action centrale au profit de son action périphérique.

Expérimentalement le salicylate ne détermine aucun trouble de la sensibilité ou du mouvement. Les réflexes sont conservés. Chez l'animal mort par intoxication salicylée, la contractilité musculaire, par électrisation directe du muscle ou par celle du nerf moteur, est conservée pendant un temps aussi long que chez un animal tué par section du bulbe par exemple. Il serait intéressant cependant de préciser l'action sur les chronaxies des différents systèmes.

Comme l'a fait remarquer BLANCHIER (50) sur le chien, et comme nous avons pu le vérifier chez le lapin et sur nos poissons d'expérience, la rigidité cadavérique apparaît presque immédiatement après la mort par intoxication salicylée.

ACTION ANTIFERMENTAIRE, ANTISEPTIQUE ET ANTITOXIQUE

L'acide salicylique a une action antiseptique et antifermementaire très nette.

Ajoutée à l'émulsion d'amandes amères, elle empêche la réaction du ferment sur l'amygdaline et par suite la production de l'essence et d'acide cyanhydrique (MULLER) (334). Elle empêche de même la réaction de la myrosine sur le myronate de potassium dans les graines de moutarde. En sa présence, les levures ne produisent pas de fermentation alcoolique et les moisissures ne peuvent se développer.

Cependant, à faible dose, l'acide salicylique ne fait que retarder la putréfaction sans détruire les germes. Il en faut 25 à 30 grammes p. 1.000 pour conserver de la viande pendant plus de six semaines, tandis que 1,5 p. 1.000 suffit pour empêcher la fermentation spontanée des milieux sucrés.

Nous avons vu qu'on avait utilisé autrefois cette propriété pour la conservation des denrées alimentaires. On en trouvait jusqu'à 1 et 2 grammes par litre dans les vins, 0 gr. 5 à 3 grammes par litre dans la bière, 1 à 2 grammes par litre dans le lait. On a dû proscrire cette addition en raison des effets que pouvait produire l'ingestion répétée de faibles doses en particulier sur l'épithélium rénal. La substance étant très facilement décelable, cette pratique fut rapidement abandonnée.

D'après DELAUNAY (129), le pouvoir conservateur de l'acide salicylique en solution aqueuse est supérieur à celui du phénol.

Par contre, le salicylate de soude a un pouvoir *antigénétique* (empêchant le développement des germes sans les tuer) et surtout *antibiotique* (déterminant la mort des germes) beaucoup plus faible. Nous avons pu vérifier qu'il faut des concentrations de l'ordre de 4 à 10 p. 100 de ce sel pour empêcher le développement des moisissures ou la fermentation butyrique. A cette concentration l'action d'inhibition diastasique est des plus nettes. Une infusion de malt, des tranches de pommes de terre ne bleussent pratiquement plus la teinture alcoolique de gaïac en présence d'eau oxygénée. Il s'agit là d'une *inhi-*

bition, car la réaction peut faiblement apparaître au bout de plusieurs heures, mais elle est très fugace.

En effet, le salicylate est peu toxique pour le protoplasme. Il est donc relativement peu germicide. Son action antiseptique est surtout antigénétique et inhibitrice et il doit être employé à doses assez élevées. Cette action n'est cependant pas négligeable. GAROFEANU et IOAN (177) ont montré que le salicylate de soude pouvait avoir sur certains germes pathogènes un réel pouvoir bactéricide qui pourrait expliquer son efficacité dans le traitement de divers états infectieux.

Des ensemencements de *bacille coli*, de *streptocoque*, ou de *staphylocoque*, sur gélose, ont leur développement complètement arrêté par une dose de 0 gr. 15 à 0 gr. 20 de salicylate de soude. Après lavage des cultures pour enlever le salicylate, les microbes, dont le développement a été empêché par un contact de vingt-quatre à trente-sept heures, ne se multiplient plus lorsqu'on les ensemeince sur du bouillon neuf.

Le salicylate exerce aussi une action inhibitrice sur les toxines microbiennes. Déjà, en 1875, FESER (164) avait montré que l'injection sous-cutanée de toxines de la putréfaction ne provoquait aucun trouble si on leur ajoutait de l'acide salicylique, tandis que les animaux témoins, qui recevaient l'injection sans acide salicylique, mouraient tous. Plus récemment, VINCENT (455) a montré que le salicylate de soude jouissait des mêmes propriétés. « Parmi les substances jusqu'ici étudiées, **le salicylate de soude a témoigné de propriétés cryptotoxiques remarquables.** » En effet, la solution saturée (1 gramme par centimètre cube) rend inactives, après un contact de deux à trois jours à la température de 39°, des proportions élevées de toxine tétanique (les effets neutralisants de la solution salicylée commencent d'ailleurs bien avant ce délai. Mais ils sont plus marqués lorsqu'on prolonge davantage le contact).

Soit une toxique mortelle au 1/200 de centimètre cube pour le cobaye. Si on l'additionne de 1/10, 1/20 et même 1/30 de solution saturée de salicylate de soude, on peut injecter en une fois, sans dommage, au cobaye de 450 grammes, une quantité de ce mélange correspondant à 200 à 400 doses mortelles de la toxine ainsi modifiée. (Si l'on augmente la quantité

de mélange injecté, l'animal prend le tétanos. La toxine n'est donc pas détruite mais simplement dissimulée et partiellement immobilisée par le complexe qu'elle forme avec le sel.)

On peut, sans inconvénient, renouveler les injections à doses progressivement croissantes. L'animal acquiert peu à peu l'accoutumance au poison microbien.

A une dilution de salicylate de soude égale à 1/35-1/40 par rapport à la toxine microbienne, les animaux inoculés ont une raideur légère et fugace. A 1/50, le cobaye de 500 gr. a un tétanos subaigu dont il guérit parfois.

Additionnée à un volume égal de solution et laissée en contact pendant trois à quatre jours, à la température de 39°, une toxine tétanique mortelle à 1/2.000 de centimètre cube est également neutralisée. On peut en injecter d'emblée au cobaye de 450 grammes 100 doses mortelles sans déterminer le tétanos.

Le lapin résiste très bien aux inoculations répétées et progressives de complexes toxines-salicylate de soude. Son sang devient antitoxique.

Le salicylate de soude inhibe également l'action mortelle produite en quelques minutes par les toxines du *vibron septique*, du *bacille coli*, du *bacille œdematiens* injectées dans la veine du lapin.

Tandis que la toxine tétanique a un pouvoir énergétique de répulsion pour les leucocytes, la toxine salicylée a une action chimiotaxique positive moyenne pour ces cellules.

Dans le phénomène de la neutralisation des toxines microbiennes, le salicylate agit par son ion salicylique qui se fixe par *adsorption* sur l'élément toxique.

Par ailleurs, le salicylate de soude montre un certain pouvoir antiseptique. A 1 centimètre cube d'une émulsion faiblement louche de divers microbes, on a ajouté I, II, V, X gouttes de solution saturée de salicylate de soude. (La pipette distributrice jaugeant 24 à 25 gouttes au centimètre cube.) Le mélange était agité, puis porté à 38°. On ensemençait 1 goutte du mélange après vingt-quatre à vingt-huit heures de contact. Les résultats après vingt-quatre heures ont été les suivants (le signe + indique la survie du microbe, le signe — sa mort).

	SOLUTION SATURÉE DE SALICYLATE			
	I goutte	II gouttes	V gouttes	X gouttes
B. typhique	+	+	+	+
B. paratyph. A	+	—	—	—
B. paratyph. B	+	+	—	—
B. coli	+	+	—	—
B. diphtérique	+	+	—	—
B. d'Hoffmann	—	—	—	—
B. pyocyannique	+	+	—	—
Streptocoque	+	+	—	—
Entérocoque	+	+	—	—
Staphylococ. aureus	+	+	—	—
B. perfringens	+	—	—	—

Pour leur auteur, ces expériences fournissent dès à présent l'explication, jusqu'ici mal connue, des effets favorables que détermine le salicylate de soude dans le traitement de certaines maladies infectieuses, et elles conduisent peut-être à en étendre les applications.

CHAPITRE IV

L'INTOXICATION SALICYLÉE

Dès le début de son emploi en thérapeutique, le salicylate de soude a pu déterminer, dans une proportion heureusement infime, des troubles toxiques qui peuvent être mortels si on les laisse évoluer. Ces troubles, dont la pathogénie est fort complexe, présentent des caractères communs avec ceux que provoquent les substances voisines à radical salicylique. Celui-ci se trouve donc être la partie responsable. C'est pourquoi nous étudierons, sous le nom d'*intoxication salicylée*, les accidents déterminés par les doses nocives, non seulement de salicylate de soude, mais aussi d'acide salicylique, de salicylate de méthyle et d'aspirine, substances les plus couramment utilisées de la série.

De nos jours, seul le salicylate de soude peut être la cause d'*intoxications thérapeutiques* en raison des hautes doses et du traitement prolongé que nécessite le R. A. A. Les autres produits sont à l'origine d'intoxications accidentelles ou volontaires (suicides), le salicylate de méthyle étant prescrit pour l'usage externe et l'aspirine utilisée par doses très éloignées de la dose toxique. Quant à l'acide salicylique, il n'est plus guère employé que comme antiseptique et kératolytique cutané, son usage pour les conserves alimentaires étant aujourd'hui interdit.

I. — TOXICITÉ DU SALICYLATE DE SOUDE

Le salicylate de soude est peu toxique. D'après BLANCHIER (50), la dose léthale pour le chien, comme pour la grenouille, varie de 0 gr. 5 à 1 gramme par kg. Encore la

mort survient-elle après un temps assez long. DELPHAUT (135), utilisant la méthode d'HATCHER-MAGNUS adaptée au chien par TIFFENEAU et J. LEVY (292), trouve que la dose toxique pour cet animal est comprise entre 100 et 106 centigrammes par kg., résultat conforme au chiffre classique de 1 gramme par kg. relevé in SOLMANN (425).

La méthode consiste à provoquer, par perfusion lente dans la veine fémorale, la mort d'un chien chloralosé et soumis à la respiration artificielle dans un laps de temps compris entre vingt-cinq et cinquante-cinq minutes. DELPHAUT ramène l'intervalle de temps entre vingt et trente minutes et supprime la respiration artificielle, ce qui permet de diminuer la dose à administrer.

Le même auteur constate que lorsqu'on dissout le salicylate dans l'eau distillée saturée de bicarbonate de soude, sa toxicité est diminuée de moitié.

D'autre part, le salicylate s'éliminant très rapidement, de grandes quantités peuvent être parfaitement tolérées si elles sont administrées à doses fractionnées et à intervalles réguliers. C'est ainsi que des doses de 30 grammes par jour peuvent être prescrites sans inconvénients chez des rhumatisants et que certains malades ont pu absorber plus de 2 kilogrammes du médicament au cours d'un traitement intensif prolongé pendant six mois.

Les poissons sont relativement sensibles au salicylate, mais il faut des solutions assez concentrées pour déterminer la mort. IVERSEN, BASTARD et BRUGNE (238), étudiant les variations de toxicité de certaines substances sous l'influence des eaux sulfureuses de Barèges, ont utilisé comme animal réactif l'*alevin de truite arc-en-ciel*. Dans une solution assez forte de salicylate, l'alevin se met presque aussitôt sur le dos et est atteint de mouvements convulsifs violents. L'agonie est ensuite relativement longue. Mais la toxicité diminue rapidement avec le taux de la dilution. D'autre part, les eaux de Barèges présentent vis-à-vis du salicylate une *agotoxie* et une *phylaxie* négatives, c'est-à-dire que, mélangées au salicylate ou administrées préalablement, elles en augmentent la toxicité. Les chiffres ci-après le montrent clairement et permettent la comparaison avec d'autres drogues.

DILUTION	SALICYLATE + EAU PURE	SALICYLATE + EAU MINÉ- RALE (agotoxie)	SALICYLATE APRÈS EAU MINÉRALE PHYLAXIE NÉGATIVE	SULFATE DE SPARTÉINE	CHLORHY- DRATE NEUTRE DE QUININE
1/10	Mort en 4'30"	Mort en 3'	Mort en 4'	Mort en 14'	
1/15	Mort en 8'	— 5'	— 7'	— 19'	
1/20	— 13'	— 7'	— 8'	— 27'	Mort en 9'
1/30	— 22'	— 13'	— 13'	— 48'	
1/40	— 40'	— 20'	— 21'	Vie normale	— 18'
1/50	— 53'	— 26'	— 33'	—	
1/75	Vie normale	— 40'	— 50'		—
1/100	—	— 50'	— 50'		— 35'
1/200	—	— 58'	— 58'		— 45'
1/250	—	Vie normale	Vie normale		

L'agotoxie des eaux sulfureuses à l'égard du salicylate mérite d'être retenue en raison de l'association salicylo-soufrée dans les formes rebelles de la maladie rhumatismale. Le mécanisme de cette action n'est pas encore élucidé.

Avec le poisson rouge (*Carassius auratus* L.), nous avons obtenu des résultats très voisins quant aux dilutions toxiques.

L'adjonction de bicarbonate de soude augmente la toxicité du produit. Cet alcalin facilite sans doute la pénétration du salicylate par la muqueuse branchiale en dissolvant la mucine ou tout au moins en diminuant sa viscosité. Avec des doses de l'ordre de 1 p. 100 de bicarbonate et de salicylate, le poisson meurt assez rapidement, après avoir rejeté par la bouche et la surface cutanée une mucosité abondante et mousseuse.

Nos expériences en eau de mer, milieu alcalin tamponné se rapprochant à certains égards du sérum sanguin, nous ont montré que les poissons marins pouvaient vivre longtemps dans des solutions contenant un taux de salicylate dix fois supérieur à celui des salicylémies thérapeutiques. Nous avons utilisé des lots de *Gobius paganellus* L. et de *Blennius pholis* L. de 3 grammes, espèces très eurythermes et euryhyalines. Placés dans des ballons d'un litre avec 500 centimètres cubes d'eau de mer à 18°, ces poissons résistent facilement sans nourriture pendant un mois. Les blennies dont le rythme respiratoire est double ou triple de celui de gobies meurent plus vite

que ces derniers en eau confinée, bien que l'intensité respiratoire exprimée par la consommation d'oxygène soit sensiblement la même pour les deux espèces (A. RAFFY).

Voici quelques moyennes de durée de survie :

	EAU DE MER + SALICYLATE			
	1 °/00	2 °/00	4 °/00	8 °/00
Blennies. . . .	72 heures	32 heures	16 heures	2 heures
Gobies	91 heures	50 heures	25 heures	5 heures

L'abaissement de la tension superficielle augmente la toxicité du salicylate dans des proportions assez faibles, ce qui s'explique par la grande diffusibilité de cette substance (après addition de 0,2 p. 1.000 de sels biliaries POULENC, l'eau de mer donnait 130 gouttes à la pipette de DUCLAUX, contre 100 gouttes pour l'eau de mer avec salicylate).

Les symptômes relevés sur les animaux d'expérience ont été l'accélération du rythme respiratoire, des vomissements chez ceux qui n'étaient pas à jeun, enfin la rigidité cadavérique précoce. Les poissons morts intoxiqués étaient rapidement raidis en orthotonos, opistotonos ou pleurostotonos. Quand le poisson se retourne, les battements operculaires se ralentissent puis s'arrêtent alors que le cœur continue à battre. Quelques essais de réanimation par la caféine suivant la technique de BINET et CARDOT (48) ont été infructueux.

2. — TOXICITÉ DES AUTRES PRODUITS SALICYLÉS

Les dérivés salicylés couramment employés ont sensiblement la même toxicité que le salicylate de soude, ce qui est en faveur d'une action dominante du radical salicyle.

a) **ASPIRINE.** — L'aspirine ou acide acétylsalicylique a, d'après Mc GUIGAN et HIGGINS (323), la même toxicité qu'un mélange correspondant d'acide salicylique et d'acide acétique.

La dose léthale pour le chien est entre 0, 5 et 1 gramme par kg., résultats qui s'accordent avec ceux de BARBOUR et LOZINZKY (22). Chez l'homme, les proportions sont sensiblement les mêmes.

BALAZS (17), de Budapest, où l'aspirine paraît être une méthode favorite de suicide, a rapporté 752 cas d'intoxication dont 4 seulement eurent une issue fatale. Il considère la dose mortelle aux environs de 30 à 40 grammes, ce qui correspond encore à 0 gr. 50 par kg. ou plus.

b) **SALICYLATE DE MÉTHYLE.** — CHATIN estime que pour le chien la dose mortelle de salicylate de méthyle est de 0 gr. 25 par kilogramme environ. Pour l'homme, HAMEL pense que la dose fatale est de l'ordre de 30 grammes. D'après KOHN-ABREST (257), cette dose serait de 0 gr. 25 par kilogramme.

Le salicylate de méthyle se montrerait donc plus toxique que le salicylate de soude, ce qui pourrait s'expliquer par l'action supplémentaire du radical méthyle.

Nous verrons cependant que le syndrome d'intoxication par le salicylate de méthyle est sensiblement identique à celui que déterminent les autres produits salicylés.

3. — LES SYMPTOMES DE L'INTOXICATION SALICYLÉE

Les troubles d'intoxication peuvent s'observer non seulement avec des doses toxiques, mais aussi avec des doses thérapeutiques répétées.

Un certain nombre de symptômes peuvent être précoces et sans gravité comme les bourdonnements d'oreilles, les nausées, les vertiges, les vomissements. D'autres, comme le délire, les céphalées, les épistaxis, ou les hémorragies rétiennes, sont plus impressionnants. Ces troubles ont été étudiés dans le chapitre précédent avec les propriétés physiologiques du salicylate. Ils ont retenu très tôt l'attention des médecins et des malades.

Nous les retrouvons dans une statistique de 1881, d'après LAURISTON SHAW (281). Sur 102 malades traités par le sali-

cylate de soude, 62 ont présenté des troubles parmi lesquels nous relevons :

Délire.	21	Pouls lent	4
Surdité	33	Albuminurie	4
Vomissements	15	Hématurie	1
Tintements d'oreilles	16	Hémorragie rétinienne. . .	1
Céphalalgies	12	Urticaire.	1
Epistaxis	6		

Mais un des signes caractéristiques du tableau de l'intoxication salicylée est la modification du rythme de la respiration qui souvent s'accélère, mais surtout devient plus profonde, prenant assez souvent l'allure de la dyspnée de KÜSSMAUL. Il s'y ajoute généralement des troubles nerveux se manifestant, suivant le moment, par l'inquiétude, l'agitation, l'insomnie, l'angoisse, ou au contraire par la somnolence et une asthénie marquée. Il y a habituellement avec les vomissements, des sueurs profuses entraînant une déshydratation et une soif extrême, de la confusion mentale.

Tardivement, dans les intoxications sévères, la mort peut survenir au cours du coma, parfois subitement par défaillance cardiaque et respiratoire.

A la base de ces symptômes, il y a une perturbation humorale profonde qui se traduit par un abaissement de la R. A. sanguine, une résistance marquée à l'alcalinisation, l'apparition fréquente de corps cétoniques en abondance dans le sang et les urines.

Ce sont là des signes d'acidose et, lorsque les corps cétoniques sont abondants, l'état est comparable à l'acido-cétose diabétique. Mais les substances cétoniques peuvent faire défaut et par ailleurs une note discordante est fournie par l'existence habituelle d'un rapport chloré érythroplasmatique abaissé qui a pu faire considérer la possibilité d'une alcalose gazeuse.

Avant de discuter les interprétations que nous venons d'esquisser, nous allons réunir quelques-unes des observations les plus typiques. Elles nous apporteront les faits nécessaires à notre discussion. Beaucoup d'entre elles ayant déjà été publiées, nous les résumerons très brièvement, en ne conser-

vant que les détails qui ont trait à l'intoxication proprement dite. Pour chacune d'elles, nous indiquons la référence permettant d'en retrouver le texte intégral.

1^{re} SÉRIE : INTOXICATION PAR LE SALICYLATE DE SOUDE

A) Nous résumerons d'abord les 8 cas rapportés par LANGMEAD (277) en 1906, dont deux furent mortels. Ils ont un intérêt historique. L'auteur attire l'attention sur la similitude de ces cas avec l'acido-cétose diabétique, et reprend le terme de « dyspnée salicylée » que QUINCKE avait utilisé en 1882.

Observation 1. (LEES (1904) in LANGMEAD (277).) — Cas d'un garçon de 5 ans, atteint de R. A. A. qui a reçu 0 gr. 25 de salicylate de soude toutes les six heures, pendant dix semaines, soit une dose quotidienne de 1 gramme et un total de 70 grammes de médicament.

L'auteur signale la constipation et de l'oligurie.

La mort survient au bout de cette période marquée par une dyspnée avec cyanose, un état de torpeur, et l'odeur acétonique de l'haleine.

Observation 2. (LANGMEAD, 1904 (277).) — Cas d'un garçon de 7 ans qui, au cours d'un traitement de R. A. A., a reçu 0 gr. 50 de salicylate + 1 gramme de bicarbonate, d'abord toutes les deux heures, puis toutes les quatre heures, pendant trois jours. Soit une dose journalière de 3 à 6 grammes et un total de 10 gr. 5 de salicylate avec une dose double de bicarbonate. L'enfant vomit dès le premier jour, et les jours suivants.

Le troisième jour, il délirait, présentant une dyspnée, un état de torpeur et une odeur acétonique de l'haleine. *Les urines, très acides, contenaient une grande quantité d'acétone.* On supprime alors le salicylate et on donne 4 à 5 grammes de bicarbonate d'heure en heure. Après les douze heures de ce traitement, la dyspnée et la torpeur ont disparu, l'haleine est à peu près normale, mais les urines restent acides malgré les 36 grammes de bicarbonate. Le lendemain, les urines sont neutres, l'acétone a disparu depuis la veille.

Observation 3. (LANGMEAD 1904 (277).) — Fillette de 7 ans, soignée pour R. A. A. et chorée. Elle a reçu : 5 grammes de salicylate + 7 gr. 5 de bicarbonate par jour pendant le premier jour, et 7 gr. 5 de salicylate + 15 grammes de bicarbonate par jour, les deuxième, troisième et quatrième jours, soit un total de 27 grammes de salicylate avec 52 grammes de bicarbonate.

Le quatrième jour, apparaît un état d'agitation et de délire, suivi d'assoupissement, tandis que *les urines acides sont très riches en acétone*. On interrompt alors le salicylate et on prescrit 4 grammes de bicarbonate toutes les heures. Très vite les symptômes précédents s'amendent. Les urines deviennent alcalines et sans traces d'acétone après une dose totale de 36 grammes de bicarbonate.

Une constipation opiniâtre avait été notée pendant toute la durée de la médication salicylée.

Observation 4. (LANGMEAD 1903 (277).) — Fillette de 6 ans, qui a reçu pour traitement d'un R. A. A. : 0 gr. 50 de salicylate + 1 gramme de bicarbonate, toutes les quatre heures, pendant quatre jours, soit une dose quotidienne de 3 grammes de salicylate et un total de 12 grammes, dose très modérée.

Le quatrième jour, la petite malade a deux vomissements ; elle est rouge, assoiffée. Elle présente une dyspnée marquée ; un état d'assoupissement, un léger délire. *L'haleine a une odeur acétonique*, tandis que les urines renferment de l'acétone.

On supprime le salicylate et on administre 2 grammes de bicarbonate toutes les deux heures ; douze heures plus tard, après avoir absorbé 26 grammes de bicarbonate, la dyspnée avait disparu ; l'état de la malade et son haleine étaient redevenus normaux.

Mais il fallut donner encore 13 grammes de bicarbonate pour alcaliniser les urines et en faire disparaître l'acétone.

Là encore, on avait noté une constipation opiniâtre (1 selle en quatre jours).

Observation 5. (LANGMEAD 1905 (277).) — Fillette de 7 ans, atteinte de R. A. A. avec maladie mitrale. Après un jour de traitement pendant lequel elle a reçu 0 gr. 50 de salicylate + 1 gramme de bicarbonate toutes les heures, soit un total de 12 grammes de salicylate, l'haleine et les urines traduisaient la présence d'acétone. Le lendemain, le traitement ayant été continué, la malade présente *un état de torpeur, avec une respiration ample et bruyante, tandis que l'acétone se signale plus abondante* par l'odeur de l'haleine et la réaction des urines. Les symptômes caractéristiques sont donc apparus après l'absorption de 18 grammes de salicylate en trente-six heures avec une dose double de bicarbonate.

On supprime le salicylate et on donne 2 grammes de bicarbonate toutes les deux heures. Retour à la lucidité.

L'urine s'alcalinise et l'acétone disparaît après administration de 52 grammes environ de bicarbonate.

Là encore, on a signalé que la petite malade était très constipée.

Observation 6. (LANGMEAD (277).) — Garçon de 10 ans, atteint d'amygdalite associée à une endocardite attribuées au R. A. A. On

lui donne 0 gr. 50. de salicylate toutes les quatre heures, sans adjonction d'alcalins, soit 3 grammes par jour. A la dose totale de 7 grammes, aucun symptôme, mais les urines renferment déjà de l'acétone. Le lendemain, torpeur avec *dyspnée, soif intense, haleine et urines acétoniques*.

Le salicylate est supprimé. On donne 2 grammes de bicarbonate toutes les quatre heures. Les urines deviennent neutres et l'acétone disparaît après absorption de 10 grammes de bicarbonate.

Les symptômes typiques d'intoxication avaient été déclenchés par une dose totale de 7 grammes en quatre jours, c'est-à-dire une quantité faible.

Observation 7. (LANGMEAD (277).) — Garçonnet de 4 ans, atteint de chorée et de douleurs articulaires ; on lui donne 0 gr. 50 de salicylate toutes les quatre heures, pendant trois jours, puis 0 gr. 75 toutes les quatre heures pendant les deux jours suivants, *sans bicarbonate*.

Donc, avec des doses quotidiennes de 3 et 4 gr. 5, le petit malade a reçu un total de 18 grammes de salicylate en cinq jours.

A ce moment, l'enfant qui a eu plusieurs vomissements (il en avait déjà eu avant le commencement du traitement salicylé) présente de l'agitation, du délire, avec dyspnée. Malgré la suppression du salicylate et l'administration tardive du sérum bicarbonaté intraveineux, le coma s'installe, la température s'élève à 39°. Et le malade succombe, la température ayant atteint le chiffre de 40°5.

A noter que la *rigidité cadavérique* s'installe presque immédiatement après la mort.

Observation 8. (LANGMEAD 1906 (277).) — Fillette de 8 ans et demi.

Au cours d'une chorée ayant résisté au traitement arsenical, a reçu 1 gramme de salicylate toutes les six heures, soit 4 grammes par jour, pendant sept jours, *sans bicarbonate*. La dose a été doublée le huitième jour. Après avoir reçu 36 grammes de salicylate, en huit jours, l'enfant, qui a eu plusieurs vomissements, présente un état de torpeur avec un faciès vultueux, une respiration ample et profonde. Elle se plaint de céphalée, est très irritable, et *son haleine a une odeur acétonique*.

On supprime le salicylate sans donner de bicarbonate. Le lendemain, les symptômes sont plus accentués, les vomissements continus. On lui administre alors du bicarbonate de soude à doses régulières (8 grammes en vingt-quatre heures. puis 0 gr. 50 toutes les six heures.) L'enfant, le lendemain, est pratiquement guérie, Mais les urines sont encore riches en acétone et sont encore acides après absorption de 18 grammes de bicarbonate de soude.

Les 8 observations précédentes concernent toutes des enfants chez qui l'intoxication est survenue avec des *doses relativement faibles* de salicylate. Les symptômes observés sont presque toujours les mêmes : vomissements, dyspnée, torpeur précédée ou non d'agitation ou d'irritabilité, délire, soit intense. *L'acétone est toujours présente dans les urines et dans l'haleine*. Son apparition dans l'urine, lorsqu'elle est recherchée, annonce les troubles cliniques pour le lendemain. La constipation paraît presque constante.

Enfin, l'un des cas mortels a présenté une élévation de température et l'apparition précoce de la rigidité cadavérique, faits que nous avons eu l'occasion de signaler dans le chapitre précédent au cours d'intoxications expérimentales.

B) Les observations que nous résumerons maintenant sont plus récentes. Elles ont l'intérêt d'apporter, en plus des symptômes cliniques déjà étudiés, des précisions sur l'état humoral, entre autres par la recherche de la réserve alcaline du sang, du rapport chloré érythroplasmatique, voire du *pH* sanguin.

Observation 9. (P. HALBRON, H. BÉNARD et F. P. MERKLEN) (205.) — Jeune rhumatisante de 19 ans, soumise au traitement salicylé, d'abord associé au bicarbonate de soude, puis sans bicarbonate.

Pendant les cinq premiers jours, du 3 au 7 octobre, elle reçoit 10 grammes de salicylate par jour (2 grammes intraveineux + 8 gr. *per os*) avec 8 grammes de bicarbonate.

Le 8 octobre, quelques brûlures gastriques, nausées, font remplacer la voie buccale par la voie rectale. Elle reçoit alors chaque jour 2 gr. intraveineux + 8 grammes intrarectal, soit 10 grammes *sans bicarbonate*,

Le 13 octobre, on cesse la voie intraveineuse et l'on porte la dose par voie rectale de 8 à 12 grammes (dose : 12 grammes par jour sans bicarbonate).

Le 18 octobre, *la malade qui a reçu un total de 160 grammes de salicylate en 15 jours est somnolente, obnubilée, les lèvres fuligineuses.*

Quelques vomissements et une *diarrhée abondante* apparaissent. On remarque une *dyspnée* avec respiration ample, profonde, sans pause nette, sans accélération du rythme et l'odeur chloroformique de l'haleine.

Les urines montrent des réactions d'*Imbert et de Lieben*, très intenses (grandes quantités de corps cétoniques) un *pH* de 4,5 (même

après ingestion de 4 grammes de bicarbonate), un taux d'ammoniaque nettement augmenté.

La R. A. A. est abaissée à 24,8. Le rapport chloré érythroplasmatique $1,69/3,42 = 0,49$, apparaît normal. Il y a 0 gr. 30 de salicylate de soude par litre de sérum.

Le 19 octobre, malgré la suppression du salicylate les signes cliniques et humoraux persistent. La malade prend dans la journée 10 grammes de bicarbonate. Le 20, elle commence à sortir de sa torpeur. La dyspnée s'atténue, le pH urinaire est peu modifié par le bicarbonate, mais la réaction de l'acétone est moins nette. La R. A. est remontée à 41,4. Le rapport chloré est abaissé à 0,43, l'urée sanguine est de 0,50. On continue le bicarbonate (4 grammes par la bouche, 6 grammes par voie rectale dans 500 à 1.000 centimètres cubes de sérum glucosé). Les symptômes régressent.

Le 23 octobre, plus d'acétonurie, le pH urinaire est à 6,2 puis atteint 7,4 après ingestion de 3 grammes de bicarbonate. La R. A. est à 63,3, le rapport chloré 0,40 concordant avec l'alcalinisation intense par le traitement bicarbonaté.

La désimprégnation de l'organisme en salicylate a permis une nouvelle poussée thermique à 40° qui cède rapidement à une reprise prudente du traitement (2 grammes intraveineux par jour).

En résumé, tableau d'*acido-cétose* survenu chez une jeune rhumatisante, anémique, après avoir reçu 150 grammes de salicylate en quinze jours, dont 100 grammes administrés sans bicarbonate.

Observation 10. (PAISSEAU, FRIEDMAN et VAILLE (357), 1933.) — Une fillette de 10 ans, entrée à l'hôpital avec le diagnostic d'endocardite rhumatismale évolutive, reçoit *per os* 10 grammes de salicylate + 20 grammes de bicarbonate.

Le 8 décembre, à cause des vomissements, on donne 2 grammes de salicylate intraveineux et 5 grammes de salicylate + 10 grammes de bicarbonate par voie rectale. Soumise au régime lacté, l'enfant ne présente ni constipation, ni oligurie, ni albuminurie.

Le 10 et le 11, apparaissent des signes alarmants : *agitation, délire, hébétude, somnolence*. Des *vomissements*, une *dyspnée de type Küssmaul*, *odeur chloroformique de l'haleine*, une selle diarrhéique.

Les urines, très riches en corps cétoniques, ont un pH de 4,5. La glycémie est à 1 gr. 68 et l'urée sanguine atteint 1 gr. 28 traduisant une insuffisance rénale manifeste. La R. A. du plasma très abaissée à 9 p. 100. Le rapport chloré érythroplasmatique $= 1,56/3,56 = 0,43$.

On supprime le salicylate et on administre en tout 54 grammes de bicarbonate de soude par toutes les voies (intraveineuse, sous-cutanée, ingestion et lavement). On injecte 10 unités d'*insuline* sous-cutanée. Très rapidement, amélioration clinique nette. La R. A. remonte de 9 à 32,3 volumes p. 100. L'urée sanguine tombe à 0,99, la glycémie

à 1 gr. 41. *Les urines cependant restent très acides et riches en corps cétoniques.* Un coefficient de Maillard 0,13.

Le 13 décembre, l'amélioration persiste. Les urines sont légèrement albumineuses avec nombreux cylindres granuleux. On ajoute au traitement bicarbonaté 250 centimètres cubes de sérum glucosé isotonique sous-cutané et 10 unités d'insuline.

On note vers la fin de la matinée l'apparition d'un exanthème sur le menton, le cou et le thorax et un fin piqueté purpurique près des aisselles.

Tout semblait aller bien, lorsque vers 9 heures l'enfant après quelques mouvements convulsifs, tomba dans le coma et succomba peu après.

L'autopsie montra une congestion intense des poumons, reins, et surtout une dégénérescence graisseuse diffuse considérable du foie.

Observation 11. (M. LABBÉ, BOULIN, UHRY et ULMANN (271 bis), 1935). — Femme de 25 ans, transportée à Cochon dans le coma le 15 mai 1935. Traitée depuis quinze jours pour une crise de R. A. A., par une dose quotidienne de 12 grammes de salicylate, sans bicarbonate. Dès les premiers jours du traitement, bourdonnements d'oreilles, nausées, dyspnée passagère ayant fait rechercher la glycosurie. La veille de l'entrée à l'hôpital, coma, après courte période d'agitation et de délire.

Faciès pâle, réflexes tendineux faibles, *mydriase*, *respiration profonde, ample, bruyante, suspireuse*, au rythme de 22 p. m.

Urines: albuminurie, réaction de Legal légèrement positive.

Sang: R. A. à 18, pH : 7,20, glycémie : 1,679.

On administre 50 grammes de bicarbonate (injection et lavement).

Le lendemain, le coma persiste avec respiration de *Küssmaul* typique ; *la fièvre s'est élevée à 41°7, sueurs profuses.*

La R. A. sanguine est remontée à 42.9.

Le rapport chloré est normal : $1,95/3,83 = 0,5$; la glycémie 1 gr. 01, azotémie : 1 gr. 25 ; la réaction de Legal est négative dans l'urine.

On redonne 100 grammes de bicarbonate (intraveineux, sous-cutané et lavement). La température redescend à 38°.

Le 17 mai, la malade reprend connaissance, le rythme de *Küssmaul* a disparu ; la température est devenue normale. R. A. : 67 pH sanguin : 7,5, glycémie : 0.9. Les urines alcalines ne contiennent ni acétone, ni albumine, mais une quantité importante d'urobiline. Les troubles du foie sont attestés encore par le rapport azoturique à 76 p. 100 ; rapport aminé 1,18 p. 100 ; coefficient de Maillard : 7,8 p. 100.

On retrouve du salicylate dans les urines encore pendant trois jours. La malade quitte l'hôpital le 24 mai.

Observation 12. (RATHERY, PAUTRAT et BARGETON (381), 1936.) — Une diabétique de 21 ans entre à l'hôpital le 17 janvier 1936,

pour polyarthrite rhumatismale avec insuffisance mitrale. Le diabète étant connu, on traite prudemment avec 4 grammes de *salophène* (51 p. 100 d'acide salicylique) + 4 grammes de *bicarbonate* de soude, et localement salicylate de méthyle.

Le lendemain matin : abatement intense, *dyspnée de type Küssmaul* à 40 p. m., le coma semble imminent.

Urines : Le perchlorure de fer n'y fait apparaître ni la coloration violette du salicylate ni la coloration rouge porto de l'acide diacétique, mais on y dose par litre 1 gr. 54 d'acétone, 10 grammes d'acide β oxybutyrique, 33 grammes de glucose.

Sang : La R. A. est à 7 p. 100, glycémie 3,72 à 8 heures, 5 g. 2 à 14 heures. L'urée : 0,25. acétone 0 gr. 372, acide β oxybutyrique : 1,035 p. 1.000, pH : 7,26. Rapport chloré : $2,26/3,73 = 0,60$.

Dès le matin, on a supprimé le salophène et dans la journée, la malade reçoit 780 unités d'insuline intramusculaire et 120 intra-veineux + sucre, tonicardiaques et bicarbonate.

Dès le soir, le sucre et l'acétone ont disparu des urines, tandis que la R. A. monte rapidement.

Le lendemain matin, toute menace de coma est définitivement écartée. Mais les arthralgies réapparaissent ; on redonne du salicylate + bicarbonate, avec *insuline*, sous le couvert d'une surveillance constante de la R. A.

On administre ainsi jusqu'au 31 janvier 22 grammes de salicylate, sans incident, puis, du 5 février au 5 mars. Le 7 mars, la malade quitte le service, guérie.

Observation 13. (H. BÉNARD, MERKLEN et FASQUELLE (35).) — Jeune fille de 18 ans, entre à l'Hôtel-Dieu pour arthralgies et angine rhumatismale. Reçoit 50 grammes de salicylate en cinq jours avec quantité égale de bicarbonate. Apparaissent alors des *bourdonnements d'oreilles avec surdité croissante*. La malade, qui paraît absente, a des alternatives d'agitation anxieuse et de torpeur profonde. Respiration à type de Küssmaul avec inspiration profonde et rapide, expiration forte et suspireuse. Odeur acétonique de l'haleine.

Urines : Albumine et sucre : 0. Réaction de Legal-Imbert + + +.

Sang : R. A., 29,3

On suspend la médication salicylée, et on administre du bicarbonate avec sirop de sucre.

R. A. = 24,8 ; pH : 7,28 ; rapport chloré : $\frac{G}{P} = \frac{1,73}{3,4} = 0,51$.

Acétone et acide diacétique : 0 gr. 501 p. 1.000

Acide β oxybutyrique : 0,182.

Les urines (pH = 5,3) renferment par litre : 1 gr. 316 d'acétone + acide diacétique et 4 gr. 22 d'acide β oxybutyrique

L'épreuve des concentrations galactosuriques fractionnées de N. FIESSINGER, THIÉBAULT, DIERRYCK, montre une *perturbation considérable du fonctionnement hépatique*.

La compression de l'avant-bras par un garrot ne provoque pas de taches purpuriques, le temps de coagulation est normal à trois minutes et demie, mais le temps de saignement mesuré au lobule de l'oreille est très allongé à onze minutes.

Sous l'influence du traitement alcalin, la torpeur et les troubles respiratoires disparaissent en quelques jours. La réaction d'Imbert reste fortement positive dans les urines. Traces d'albuminurie. 45 p. 100 seulement de la P. S. Phtaléine sont éliminés par les urines dans les soixante-dix minutes qui suivent l'injection intramusculaire. — Rapport azoturique = 0,61.

La température étant remontée à 38°39°; on reprend le salicylate à partir du 1^{er} juillet. (4 grammes par jour + dose double de bicarbonate).

Le 3 juillet : sang : R. A. : 55. — pH : 7,35, acétone : 0 gr. 034 ; — acide diacétique : 0,075. — Rapport chloré : $\frac{1,68}{3,29} = 0,50$.

Urines : pH : 6,8. — acide diacétique : 0,04. — Acide β oxybutyrique : 0,16, Albumine : 0.

Les troubles fonctionnels hépatiques sont nettement améliorés : l'ingestion de 40 grammes de galactose à jeun n'est plus suivie que de l'élimination de 0 gr. 71 de sucre réducteur dans les 80 centimètres cubes d'urine dans les deux premières heures (soit une concentration de 8,7 p. 1.000) de 0 gr. 12 dans les 25 centimètres cubes des deux heures suivantes (4,8 p. 1.000) et rien dans les urines suivantes.

Aussi, augmente-t-on la dose quotidienne : 6 grammes du 4 au 8 juillet. 8 grammes du 8 au 29 juillet, avec dose double de bicarbonate. Malgré ces 192 grammes de salicylate en vingt-cinq jours, on constate la disparition complète de l'acido-cétose; en effet, le 27 juillet :

Sang : R. A. : 58,6, — pH : 7,36 Acétone ac. diacétique : 0,015
Acide β oxybutyrique : 0,050 Rapport chloré : $\frac{1,83}{3,78} = 0,48$.
Urée: 0,34. Urines: pH : 6,6. acétone, corps cétoniques : 0. albumine : 0.

L'élimination de la P. S. Phtaléine est redevenue sensiblement normale à 60 p. 100. Le temps de saignement est revenu à trois minutes et demie, avec un signe de lacet négatif et un temps de coagulation de quatre minutes et demie.

Le rapport azotémique est normal à 0,49.

Azote total non protéique 0,32. Rapport azoturique : 0,72,

Enfin, l'épreuve du galactose donne les concentrations de 3,18 et 2,62 p. 1.000 dans les deux premiers échantillons.

Cette très intéressante observation nous montre le développement, sous l'influence d'un traitement salicylé, d'une *acido-cétose avec insuffisance hépatique et rénale qui cède à la médication alcaline.*

Observation 14. (DE ALZAGA (127) 1937.) — Fillette de 6 ans, hospitalisée pour crise de R. A. A. Reçoit 14 grammes de salicylate en deux jours et demi, avec bicarbonate, soit 1 gramme p. a. a. par voie buccale et rectale.

Dès le premier jour de traitement, *vomissement* et *surdité*, auxquels s'ajoutent le deuxième jour, le *délire* et des *épistaxis*; *dyspnée* intense, diurèse rare à 150 grammes avec albuminurie. Le troisième jour, somnolence et apparition du coma.

L'épistaxis se répète. On fait du sérum glucosé, de l'insuline. La dyspnée disparaît; quatre jours après l'interruption du traitement, l'urine élimine du salicylate et *la réaction à l'acétone est intense*. On continue l'insuline, le sérum glucosé, les fruits. Guérison avec reprise de la diurèse.

Observation 15. (MADISSON (313), 1934.) — Jeune sportif de 18 ans, entré à l'hôpital pour crise de R. A. A. avec pleurite et péricardite évoluant depuis huit jours avec température à 40°.

Reçoit environ 50 grammes de salicylate de soude en trois jours sous forme de cachets (le premier jour, 20 grammes dont 15 grammes en tablettes, 5 grammes en solution; le deuxième jour: 15 grammes en cachets; le troisième jour: 18 grammes en cachets).

Dès le premier jour: bourdonnements d'oreilles et vomissements. Le deuxième jour, somnolence; le troisième jour, agitation, sueurs profuses, respiration profonde à 24-30 par minute, perte de la conscience, *mydriase*, langue noirâtre et *ecchymoses* des lèvres. Une ponction lombaire (pression 19 centimètres) calme le malade. Mort le quatrième jour.

L'autopsie montre *une congestion de tous les viscères avec hémorragies* méningées, pulmonaires, péritonéales. Partout, les coupes histologiques montrent des vaisseaux très dilatés, remplis de sang, des extravasations sanguines. Abondance de gouttelettes grasses dans les cellules hépatiques, rénales cardiaques.

Observation 16. (MADISSON (313).) — Femme de 39 ans, hospitalisée pour crise de R. A. A. avec température à 40°. Reçoit 8 gr. de salicylate per os le premier jour, et, pendant six jours 2 à 3 gr. en injections intraveineuses.

Les quatre derniers jours, on a donné 0 gr. 75 à 6 grammes de diplosal.

La malade a des nausées, des bourdonnements d'oreilles. Elle meurt le septième jour par défaillance cardiaque.

L'autopsie montre des *ecchymoses* subpéricardiques, subpleurales et subpéritonéales, des *hémorragies viscérales* (hépatique, rénale, utérine) et méningées.

Observation 17. (D^r PAISSEAU. Inédite.) — L. Roger, âgé de 6 ans et demi, entre à l'hôpital Trousseau, le 25 janvier 1938, dans un état *comateux* survenu à la suite d'un court traitement salicylé.

Soigné chez lui pour une crise de R. A. A. avec atteinte cardiaque, il avait pris en quatre jours 11 grammes de salicylate sans bicarbonate, sous forme de salifène dans du lait et du tilleul sucré, soit :

le 22 janvier. 2 gr. par voie buccale

le 23 — 4 gr. —

le 24 — 4 gr. —

le 25 — 1 gr. en lavement (car l'enfant a eu plusieurs vomissements).

À l'entrée, le 25, il présente une *dyspnée profonde*, à type de *Küssmaul*, de l'*anxiété* et de l'*agitation*. Les pupilles sont en myosis, l'*haleine* a une odeur *acétonique*.

Les urines contiennent de l'acétone, du sucre et de l'albumine. La glycémie est pourtant à 0,93. La réserve alcaline est abaissée à 31. Le rapport chloré érythroplasmatisque est égal à $1,76/3,69 = 0,47$.

Leucocytes total : 2,84 p. 100. Volume globulaire : 0,442.

Le cœur présente un souffle systolique de la pointe. Pas de bruit de galop. T. A ; 9/3

Pas de gros foie, ni d'œdème, ni de cyanose. *L'interrogatoire révèle que, depuis un an, l'enfant vomit périodiquement une ou deux fois tous les trois mois, spontanément.*

On institue un traitement bicarbonaté intensif par toutes les voies : orale, rectale, sous-cutanée et intraveineuse, plus 250 cnc. de sérum glucosé et un demi-litre de boisson sucrée.

Le lendemain 27 janvier, la dyspnée est moins marquée mais la température présente un clocher à 39°5 et le malade est *très altéré*. L'acétone est encore présente dans les urines, mais la R. A. est remontée à 54. On redonne 60 centimètres cubes de sérum bicarbonaté intraveineux et 250 centimètres cubes en sous-cutané, avec la même quantité de sérum glucosé.

Le 28, l'agitation et la somnolence ont disparu, l'acétonurie persiste encore. La R. A. est à 56. On redonne 25 grammes de bicarbonate de soude par la bouche et en lavement.

Le 29, la R. A. est encore à 56. Une épreuve au galactose donne un résultat normal. L'acétonurie a disparu. L'état général est bon.

Le 2 février, dix jours après le coma, on reprend le traitement salicylé, mais progressivement et avec une double dose de bicarbonate de soude. D'abord 4 grammes, puis 5 grammes, puis 6 grammes par

jour. L'acétonurie ne réapparaît pas. Un examen pratiqué le 15 février montre que la R. A. se maintient à 51.

Le rapport chloré érythro-plasmatique = $\frac{1,64}{3,55} = 0,46$ (volume globulaire : 0,353).

Le 28 février, on supprime le traitement. *Le malade a eu 146 gr. de salicylate avec dose double de bicarbonate.* L'acétone n'a pas réapparu. La R. A. est à 48, mais le rapport chloré est monté à 0,60 $\frac{2,28}{3,76}$ (volume globulaire : 0,341).

Le 18 mars, en raison d'une nouvelle poussée thermique, on redonne du *salicylate*, mais cette fois *sans bicarbonate*. On commence par 2 grammes par la bouche, puis en lavement, car l'enfant vomit. Et l'on monte progressivement à 3, 4 et 5 grammes par jour. L'acétonurie réapparaît.

Le 28 mars, l'enfant est anxieux et dyspnéie.

Une numération globulaire indique un certain degré d'anémie, avec 3.380.000 hématies et 80 p. 100 d'hémoglobine. On rajoute alors du bicarbonate au salicylate (5 grammes salicylate + 5 gr. de bicarbonate, puis 5 grammes de salicylate + 10 grammes de bicarbonate. Tout rentre dans l'ordre et l'acétonurie disparaît.

On arrête le traitement salicylé le 7 avril 1938. Mais le 15 avril, une nouvelle poussée thermique à 39° accompagnée d'une angine et de douleurs fait reprendre le salicylate. (4 grammes par jour + 8 grammes de bicarbonate, administrés par voie rectale, en raison des vomissements, jusqu'au 26 avril).

Au cours de ce traitement, l'acétonurie réapparaît le 19 et le 26. On n'en retrouve pas les autres jours.

L'enfant quitte le service peu après.

Cette observation nous montre un cas typique d'intoxication salicylée survenant chez un jeune enfant, *anémique et vomisseur*, avec des doses peu élevées de salicylate, mais administrées sans bicarbonate. L'acétonurie et l'odeur chloroformique de l'haleine, avec l'abaissement de la R. A. sont un des éléments caractéristiques de ce tableau qui conduisent à l'interprétation d'acido-acétose. Comme d'habitude, le rapport chloré E. P. est abaissé.

Ultérieurement, le même enfant dont le coma avait été déclenché par 11 grammes de salicylate seulement, a pu recevoir 146 grammes du même produit avec dose double de bicarbonate sans aucun inconvénient et sans voir réapparaître des traces d'acétone dans ses urines.

Cas N ^o , Nom, Age	DOSES EN GR. DE SALI- CYLATE DE SOUDE ADMINISTRÉ JUSQU'À L'APPARITION DE L'INTOXICATION		Durée DU TRAITEMENT PRÉTOXIQUE	R. A. AU MOMENT DE L'INTOXICATION CO %	CÉTOSE URINAIRE	Temps de disparition DES SIGNES TOXIQUES APRÈS LE DÉBUT DE L'INSULINE-GLUCOSE	Durée totale DU TRAITEMENT SALICYLÉ CONTINU	Dose totale DE SALICYLATE DE SOUDE ADMINISTRÉ
	Dose totale	Dose jour- nalière moyenne						
I (L. M. R.) 25 ans ♀	480	20	24 j.	47,5	Acét. + + +	48 h.	6 m.	816 gr.
II (O. P.) 16 ans ♀ anémie	138	19,7	7 j.	31,2	Acét. + + + Ac. diac.	48 h.	3 m. 10 j.	1.300 gr.
III (R. R.) 22 ans ♀	380	19	20 j.	53	Acét. + + +	24 h.	3 m.	715 gr.
IV (A. P.) 27 ans ♀	387	21,5	18 j.		Acét. + + + Ac. diac.	24 h.	3 m.	
V (D. L.) 24 ans ♀ race nègre anémie + +	112	14	8 j.	43	Acét. + + +	48 h.	5 m. 6 j.	1.458 gr.
VI (F. V.) 14 ans ♂	114	19	6 j.	47,1	Acét. + + +	48 h.	4 m.	1.637 gr.
VII (R. O.) 14 ans ♂	133	19	7 j.	35	Acét. + + +	24 h.	5 m.	1.816 gr.
VIII (D. M.) 14 ans ♂	133	19	7 j.	44,9	Ac. diac.	24 h.	5 m.	2.095 gr.
IX (L. L.) 15 ans ♂	80	16	5 j.	48,6	Acét. + + +	24 h.	6 m.	2.398 gr.
X (R. N.) 31 ans ♂	400	20	20 j.	48	Acét. + + + 0	48 h.	4 m. 25 j.	1.930 gr.

Tableau-résumé des 10 cas d'intoxication salicylée de Herrera Ramos (227)

C) Nous résumons par un tableau les 10 cas de HERRERA RAMOS (227) concernant des adultes et des adolescents atteints de R. A. A. grave avec localisations cardiaques, et traités par de hautes doses de salicylate.

Les symptômes d'intoxication sont les mêmes que les précédents : nausées et vomissements, céphalées, bourdonnements d'oreilles, dyspnée à type KÜSSMAUL, agitation, angoisse, somnolence, etc...

Leur intérêt est dans le traitement des troubles toxiques par l'association insuline-glucose, qui les fait disparaître en vingt-quatre à quarante-huit heures, sans que le salicylate soit suspendu ni même diminué.

2^e SÉRIE : INTOXICATION PAR LE SALICYLATE DE MÉTHYLE

Observation 1. (DUVOIR, POLLET, SAINTON (154).) — Cas d'un homme de 34 ans qui a ingéré dans un but de suicide 200 cmc. de salicylate de méthyle.

Fut atteint, deux heures après, de frissons avec sueurs profuses, vomissements et diarrhée, température à 38°8. Le lendemain le malade agité transpire, la respiration et le pouls sont accélérés. La mort survient en trente-six heures, au cours d'une crise de delirium tremens (c'était un alcoolique).

L'autopsie montre une congestion des poumons, des reins, du foie, avec dégénérescence graisseuse de cet organe.

Observation 2. (M. LEGRAIN et BABONNEL (287).) — Cas d'une femme qui a absorbé 60 grammes de salicylate de méthyle pour suicide.

La mort survient dix-huit heures après, la malade ayant présenté, avec une température de 38°8, des vomissements, convulsions, coma.

L'autopsie a montré une congestion intense des poumons et des méninges, et une dégénérescence du foie.

Observation 3. (OLMSTED et ALDRICH (350).) — Enfant de 2 ans et demi qui avait pris du salicylate de méthyle, présentait une face vultueuse, température à 38°, respiration accélérée (40), pouls 140, et un état demi-comateux, avec une R. A. à 37 et *présence d'acétone dans les urines.*

La guérison fut obtenue par l'administration de bicarbonate de soude, et ingestion de jus d'orange.

(R. A. remontée à 48 et disparition des corps cétoniques dans les urines.)

Observation 4. (DOOD, MINOT et ARENA (149).) — Cas d'une fillette de 22 mois, à qui on avait fait prendre par mégarde un peu de salicylate de méthyle. Après des nausées et vomissements, une respiration rapide (34) bruyante, profonde, avec *forte odeur acétonique de l'haleine*, une température de 37°7 font hospitaliser la petite malade. La R. A. sanguine est abaissée à 14,7. *Les urines renferment des traces d'albumine, de grandes quantités d'acétone, d'acide diacétique, et de salicylate.*

On donne 300 centimètres cubes de lactate de soude en intraveineux, 250 centimètres cubes de glucose *per os*. Le lendemain, la R. A. remonte à 24, puis à 51.

L'enfant est guérie le quatrième jour après avoir reçu une grande quantité de liquide.

En ajoutant à ces observations celles de DEVAU (145 *bis*), de ROSEMBLOOM et JOHNSTON (403), de MYERS (336), de WETZEL et NOURSE (463), on voit qu'à côté des signes banaux : vomissements, nausées, bourdonnements d'oreilles, l'intoxication par le salicylate de méthyle présente le tableau d'acidocétose observé pour le salicylate de soude, accompagné des troubles vaso-moteurs et hémorragiques que nous avons déjà signalés.

3^e SÉRIE : INTOXICATION PAR L'ASPIRINE

Nous mentionnerons sans les résumer, faute de place, les observations de DE JANKOVICH (239 *bis*), de BALAZS (17), de KRASSO (262), de NEALE (340), de DYKE (155).

On y retrouve les mêmes manifestations précoces (nausées, vomissements, bourdonnements d'oreilles, surdité, rougeur de la face), les troubles nerveux (agitation, stupeur, délire), respiratoires (dyspnée à type KÜSSMAUL), humoraux (baisse de la R. A., acétonurie), l'atteinte hépatique et rénale. Les sueurs et la déshydratation sont peut-être plus marquées. Certains auteurs signalent l'hypertension du liquide céphalo-rachidien et l'action calmante de la ponction lombaire. Enfin, les autopsies montrent des congestions et des hémorragies des viscères, des méninges et des séreuses.

CARACTÈRES DE L'INTOXICATION SALICYLÉE

A. — SYNDROME CLINIQUE

Nous laisserons de côté les cas très rares d'intolérance qui sont des phénomènes de pathologie individuelle (urticaire, exanthème tels que ceux de ROSEMBERG (402)).

En dehors des légers troubles précoces : bourdonnements d'oreilles, céphalées, nausées, le tableau de l'intoxication salicylée rassemble un petit nombre d'éléments, associés à un état humoral bien déterminé.

On y voit se succéder plus ou moins rapidement trois phases de durée et d'intensité variables :

1^{re} PÉRIODE D'EXCITATION ET DE DYSPNÉE. — La respiration devient plus ample et plus profonde avec une expiration prolongée. Le malade est inquiet, insomniaque ; une agitation psychomotrice plus marquée peut suivre, jusqu'aux hallucinations et au délire.

2^e PÉRIODE DÉPRESSIVE. — A l'inquiétude et à l'agitation succède, alternant d'abord avec elles, une asthénie marquée avec somnolence. La dyspnée se fait plus ample, profonde, à expiration suspirieuse, prenant le rythme de KÜSSMAUL classique. Des nausées, des vomissements faciles (qui cèdent à l'insuline). Le regard perd sa brillance, la mydriase est presque constante. L'anorexie est presque complète.

3^e PÉRIODE DE COMA. — Si le syndrome n'est pas traité rapidement, la somnolence et l'indifférence augmentent et le malade entre progressivement dans le coma, avec accentuation des signes préexistants : dyspnée de KÜSSMAUL, mydriase, sueurs profuses.

Au cours de ces trois périodes, l'oligurie et la constipation sont fréquentes. A la période terminale peut apparaître un purpura, comme dans le cas de PAISSEAU (obs. 10) et de MADISSON (obs. 15).

B. — SYNDROME HUMORAL

La symptomatologie précédente repose sur les modifications humorales suivantes :

1° *Abaissement de la réserve alcaline*, qui oscille généralement entre 30 et 50 volumes de CO_2 p. 100, mais qui peut être très abaissée (9 volumes p. 100 dans le cas de PAISSEAU) (obs. 10).

2° *Rapport chloré érythroplasmatique* normal ou fréquemment abaissé.

3° *Urines hyperacides* avec forte résistance à l'alcalinisation et ammoniurie.

4° *Acétonémie* très fréquente, avec *acétonurie* et odeur acétonique de l'haleine, signe d'alarme.

L'azotémie, en général, n'est pas modifiée, mais il peut y avoir atteinte rénale comme dans les cas de PAISSEAU (obs. 10), de HANZLIK, SCOTT et REYCRAFT (219). L'hyperglycémie a été parfois constatée comme dans les cas de PAISSEAU (357 bis), d'OLMSTED et ALDRICH (350) et l'hypocalcémie dans le cas de PAISSEAU, FRIEDMAN et VAILLE (357 bis).

* * *

INTERPRÉTATION ET MÉCANISME DE L'INTOXICATION SALICYLÉE

Le coma salicylé par ses caractères cliniques et son syndrome humoral d'acido-cétose simule le coma diabétique. Le taux de glycémie et l'absence de glycosurie permettent d'éliminer ce diagnostic, de même que le taux peu élevé de l'urée sanguine écarte l'origine rénale de l'acidose.

Nous avons vu (p. 15) que si quelques auteurs comme VEIL et GRAUBNER (453), et ODIN (348), ont pu considérer la symptomatologie décrite plus haut comme la conséquence d'une alcalose gazeuse, hypothèse qui concorderait avec l'abais-

sement du rapport chloré érythroplasmatique, l'ensemble des signes cliniques et humoraux imposent l'idée d'une *acidose caractéristique*.

La fréquence et l'importance de la cétose dans les observations publiées plaident en faveur d'une *acido-cétose*. Cependant, certains auteurs comme DANIELOPOLU (116), LABBÉ (271 *bis*), DUVOIR et POLLET (154 *bis*), considérant la cétose comme accessoire et inconstante, pensent à une acidose dont l'origine particulière reste à préciser.

Examinons donc les différentes questions posées par l'intoxication salicylée quant à son origine et à son mécanisme.

1° LE PROBLÈME DE LA CÉTOSE

Nous avons vu (p. 46) que le salicylate déterminait l'appauvrissement des cellules hépatiques en glycogène. MADISSON (313) a constaté chez l'homme et chez le lapin cette diminution ou même la disparition du glycogène dans le foie et les muscles. Or, on sait que les hydrates de carbone jouent un rôle fondamental dans l'activité hépatique et constituent le meilleur anticétogène connu.

Leur disparition entraîne des troubles profonds du métabolisme qui fragilisent et fatiguent rapidement la cellule hépatique. Il en résulte une déviation et une imperfection du métabolisme des graisses et des albumines qui aboutit à la libération des corps cétoniques.

Si ces derniers n'ont pas spécialement une origine hépatique, leur formation est fréquente dans les insuffisances hépatiques [(LABBÉ (265 et 269), LOEPER (298)]. L'existence d'un trouble hépatique paraît dominer l'apparition de la cétose non diabétique [(THIERS et VACHEZ (442)]. Expérimentalement, STRAUSS et PHILIPPSON (432) ont obtenu chez des sujets normaux de l'acétonurie par ingestion de grandes quantités de butyrate de sodium. De même, BAER et BLUM (16 *bis*) avec des acides de la série grasse, EMBDEN (158 *ter*), en perfusant le foie du chien avec des graisses et acides gras (acides butyrique, caproïque), ont obtenu de l'acide diacétique et de l'acétone, tandis que

DAKIN et WAKEMANN (112) sont arrivés au même résultat en mettant en contact des extraits de foie et de l'oxybutyrate de sodium.

Pour HERRERA RAMOS (227), le salicylate de soude doit engendrer par sa triple action sur le foie : irritative avec épuisement glycogénique, inhibitrice de la glycogénèse, inhibitrice des fonctions diastasiques, une véritable asynergie fonctionnelle dans le sens de FIESSINGER (168) qu'on pourrait appeler l'asynergie cétosique salicylée.

C'était aussi l'avis de HALBRON, BÉNARD et MERKLEN (205) que la sensibilité particulière de certains malades au salicylate pourrait être due à une insuffisance hépatique. L'autopsie des cas de PAISSEAU et d'autres a montré de profondes lésions hépatiques.

HERRERA RAMOS a prouvé d'une façon quasi expérimentale cette origine cétosique des troubles, par leur disparition rapide sous l'influence de l'insulino-glycothérapie, sans avoir besoin de suspendre ou de diminuer le traitement salicylé.

Au « dysmétabolisme cétogène » peut s'unir d'ailleurs, dans les cas graves, un « dysmétabolisme protéique » avec mise en circulation de protéines incomplètement désintégrées qui viennent aggraver le tableau toxique.

2° LE PROBLÈME DE L'ACIDOSE

L'acidose ne saurait être due que pour une faible part à l'action directe du radical salicylique.

GRAHAM et MORRIS (194) calculent en effet qu'à une salicylémie de 0 gr. 013 correspondrait un abaissement de la R. A. de 2 volumes de CO_2 p. 100, alors qu'ils constatent une chute réelle de 20 p. 100. Ces auteurs cherchent l'origine de l'acidose dans l'action toxique du salicylate sur le foie « engendrant un métabolisme anormal des protéines avec production de substances azotées acides ». Ceci, après avoir rejeté la cétose comme cause fondamentale du tableau toxique parce que le glucose était sans influence sur le syndrome.

En réalité, sans insuline, dont on connaît le pouvoir glyco-

géno-fixateur, l'utilisation des hydrates de carbone offerts au foie n'est pas possible, comme l'ont démontré, les premiers, RUBINO, VARELLA et COLLAZO (408).

En somme *l'acidose serait déterminée :*

a) *Par action directe* par les minimes quantités d'ions salicyliques mis en liberté. Cette action est certainement très réduite.

b) *Surtout par action indirecte :* mise en circulation d'éléments acides par le dyscatabolisme cétonique.

L'organisme possède une marge de tolérance variable qui explique l'existence d'un seuil toxique et d'une période de latence, de phase humorale préclinique pendant laquelle l'organisme se défend silencieusement.

On peut ainsi envisager, d'après HERRERA RAMOS (227), la succession de trois périodes dans l'évolution du tableau morbide.

1^o PÉRIODE PRÉCLINIQUE DE DYSMÉTABOLISME SILENCIEUX.

— Les petites quantités de corps cétoniques acides mises en liberté sont immédiatement neutralisées par les tampons (bicarbonate, hémoglobine réduite).

Selon ACHARD (1 *bis*), cette hémoglobine met en liberté une telle quantité d'ions à fonction alcaline qu'ils vont neutraliser à eux seuls les 4/5 du CO_2 d'origine tissulaire avec production de bicarbonates. Le centre respiratoire régularise la quantité de CO_2 . Les sels non toxiques des corps cétoniques mis en circulation sont éliminés, mais sous une forme qui ne pourrait être appréciée par nos méthodes actuelles.

La majorité des malades traités par le salicylate reste heureusement à ce stade de tolérance.

2^o PREMIÈRE PÉRIODE CLINIQUE A TYPE ACIDOSIQUE. —

La salicylose hépatique s'exagérant, les acides mis en liberté débordent la capacité défensive du milieu humoral et obligent tout l'organisme à intervenir dans un effort antiacidotique.

La R. A. diminue ; les bicarbonates donnent du CO_2 , les phosphates bisodiques se transforment en monosodiques, mettant tous deux en liberté des ions Na qui vont neutraliser les acides cétoniques, toxiques par leur acidité et par eux-

mêmes. Il y a tendance à un déséquilibre iono-ono-osmotique avec les tissus et par conséquent avec les globules. En compensation, il y a passage de CO^3H^2 aux globules dont l'hémoglobine met en liberté les ions alcalins (spécialement K) pour neutraliser les complexes acides qui ont pénétré. En outre, les phosphates mono-acides, dont le globule est riche, donnent des phosphates biacides, avec mise en liberté de nouveaux ions alcalins. Ceux-ci favorisent, s'il s'agit d'une acidose non gazeuse commune, le passage de chlore plasmatique vers les globules avec mise en liberté de Na. La migration chlorique plasmoglobulaire transforme ainsi le NaCl plasmatique en une nouvelle source d'ions alcalins (Na).

Cette action silencieuse de la première ligne de défense humorale (bicarbonates et phosphates plasmatiques) et des globules (phosphates et surtout hémoglobine qui constitue les 75 p. 100 de la réserve antiacide), est suivie de l'intervention des émonctoires pour éliminer tous les ions acides qui se présentent. C'est alors qu'apparaissent la dyspnée inspiratoire pour éliminer l'excès de CO^2 , l'hyperacidité urinaire, avec hyperphosphaturie acide et après trois à quatre jours d'évolution, l'hyperammoniurie.

Tout l'organisme se défend contre l'acidose.

Des phénomènes semblables à ceux que nous avons décrits dans les globules rouges se produisent dans les protéines cellulaires. Mais cette défense déjà n'est plus silencieuse, elle s'étérriorise par l'effort éliminateur, produisant cliniquement la **dyspnée acidosique** et humorale, la chute de la R. A. sans modification du *pH* et les modifications urinaires précédemment indiquées (acidose compensée).

Mais malgré tous ces efforts neutralisants et éliminateurs, le seuil de sensibilité toxique peut être atteint, à un moment, par les modifications du milieu et les *premières cellules à souffrir de l'excitation acide sont les cellules nerveuses et neuro-végétatives.*

On voit apparaître alors les premiers signes de souffrance organique : **inquiétude, agitation, insomnie, angoisse** qui s'ajoutent aux signes précédemment indiqués.

La cétose n'est pas encore constatable dans les milieux internes. Elle est « latérale » et agit indirectement. Dans

quelques cas, il est possible, au début, de constater une faible acétonurie qui a une grande valeur. C'est un véritable signal d'alarme qui oblige à l'établissement immédiat de l'insulino-glycothérapie.

3° SECONDE PÉRIODE CLINIQUE, CÉTO-ACIDOSIQUE. — Le trouble métabolique continuant, l'acidose va dominer la scène encore un moment. Elle peut être augmentée par l'action propre des corps cétoniques, par exemple la *dyspnée*, qui, pour POULTON (372), peut être engendrée par la toxicité propre de ceux-ci agissant directement sur le *bulbe*.

Mais le dyscatabolisme se faisant plus profond et les corps cétoniques plus évidents dans la circulation, il apparaît une cétonémie élevée et, parallèlement à elle, une cétonurie.

L'organisme en acidose souffre de l'attaque des corps cétoniques qui dépassent le seuil de tolérance toxique et impriment au tableau le caractère dépressif avec *la somnolence, l'asthénie, l'abattement marqué*, caractéristiques de la deuxième période, s'unissant à la *dyspnée acidotique* et au syndrome humoral déjà indiqué. Il s'y ajoute maintenant l'*hypercétonémie et la cétonurie*.

L'effort neutralisant et éliminateur de l'organisme est alors à son maximum.

a) *La dyspnée* intense élimine le CO_2 , pour retirer les éléments à fonction acide. Elle contribue aussi à l'élimination de l'acétone qui va donner son odeur caractéristique à l'haleine.

b) *Le rein*, de son côté, élimine par des urines hyperacides tous les corps acides qui lui sont offerts déjà à l'état de sels ou d'acide libre, comme les acides diacétique et β -oxybutyrique. Le *pH* urinaire peut, dans ces cas, atteindre le minimum de 4,5. Les acides, éliminés en nature, épargnent à l'organisme les ions basiques avec lesquels ils circulaient.

Par conséquent, *dans cette période, à l'acidose s'unit la cétose avec son cadre dépressif, et l'acido-cétose clinique et humorale s'installe.*

Ainsi, dans les trois périodes, le salicylate n'a pas agi par lui-même mais indirectement par le trouble métabolique qu'il provoque. C'est son action « latérale », dyscatabolique, qui a

constitué le tableau toxique et c'est pour cela que, dans les deux périodes, l'insuline réduit totalement le syndrome clinique et le complexe humoral, faisant tolérer le salicylate et donnant en même temps une démonstration de l'origine métabolique du tableau toxique.

FORMES CLINICO-HUMORALES. — La description précédente est celle de la forme moyenne et commune de l'intoxication salicylée. Mais, souvent, nous rencontrons un tableau qui n'y correspond pas exactement par son évolution. Deux types principaux peuvent être distingués :

1° Prédominance de la forme cétosique. — Ici, la phase acidosique est très fugace ou inexistante. Il y a un trouble métabolique intense. L'invasion des corps cétoniques atteint rapidement le seuil de résistance, et les premiers symptômes esquissent déjà le tableau progressif de dépression, somnolence, abattement, et tendance au coma, avec une dyspnée légère, une cétonémie et une cétonurie très marquées.

L'acidose est peu intense, et passe presque inaperçue; la R. A. reste dans les limites normales ou est très peu abaissée.

Cette forme se voit dans les insuffisances hépatiques antérieures, latentes ou non, où le dysmétabolisme s'établit rapidement, atteignant une grande intensité. Les corps cétoniques agissent alors, surtout par leur toxicité propre.

2° Prédominance de l'acidose. — Dans certains cas, il semble qu'on ait affaire à une acidose pure ou associée à une acétonurie faible. Ce cas apparaît surtout dans deux conditions :

a) *Quand le trouble métabolique s'établit lentement, progressivement.* — La chute de la R. A., extrêmement marquée, domine le tableau. Cela correspond à la première période clinique décrite plus haut; l'intoxication cétosique n'existe pratiquement pas. Si on n'institue pas chez ces malades l'insulinothérapie et si on continue la médication salicylée, on verra s'extérioriser la cétose. Mais l'intensité des phénomènes est toujours telle qu'elle oblige à la suppression de la thérapeutique avant son apparition.

b) *Quand il existe déjà une diminution des réserves tampons du sang du malade* favorisant l'atteinte précoce du seuil humoral qui va engendrer le syndrome clinique d'acidose.

Cette cause est évidente dans les cas d'anémie et surtout dans les anémies hypochromes. Nous connaissons en effet le rôle fondamental des protéines sanguines dans la neutralisation des composés acides et l'importance dominante à ce point de vue de l'hémoglobine. Celle-ci fonctionne dans le milieu sanguin, comme un acide faible se combinant aux éléments alcalins pour former des hémoglobines (de K spécialement) ou oxyhémoglobines. Chaque fois que le milieu s'acidifie, elle met en liberté les ions alcalins auxquels elle était combinée. Cette variabilité en fonction de la réaction du milieu en fait une des plus importantes réserves tamponiques, à tel point que sa diminution provoque un abaissement marqué de la résistance de l'organisme à l'invasion acide.

Quant au temps d'apparition de l'intoxication chez des sujets normaux, à bon équilibre métabolique antérieur, il oscille, d'après HERRERA RAMOS, entre le seizième et le vingt-quatrième jour.

Il apparaît plus précocement chez les enfants et les malades à réserves de tampons diminuées comme les anémiques.

La précocité du syndrome toxique sera donc conditionnée non seulement par la dose de salicylate administrée, mais par l'état d'équilibre organique du malade.

Déjà CARNOT (71) disait que « dans la tolérance au salicylate, il faut faire intervenir l'état de la R. A. et du rein ».

L'insuffisance hépatique constitue aussi une cause prédisposante en favorisant la cétose. A plus forte raison, les sujets diabétiques ou à tendance diabétique présenteront-ils une sensibilité toute particulière. Le cas de RATHERY (381), précédemment rapporté, nous paraît particulièrement éloquent : après l'administration de 4 grammes de salophène pourtant additionné de la même dose de bicarbonate de soude en vingt-quatre heures, la malade était en imminence de coma. Tout rentrait dans l'ordre après l'administration de 900 unités d'insuline, et le traitement salicylé pouvait être repris et poursuivi grâce à l'insulinothérapie.

On concevra de même que les enfants vomisseurs puissent être particulièrement sensibles, surtout lorsque l'institution du traitement salicylé coïncide avec la période de crise cyclique.

3° LE PROBLÈME DE LA RÉSERVE ALCALINE

La réserve alcaline est abaissée par une triple action :

1° *Directement* (mais faiblement) par les petites quantités d'ions salicyliques acides mis en liberté.

2° *Indirectement*, par l'action dyscatabolique cétogène précisée plus haut, qui met en circulation des corps cétoniques acides.

3° *Par l'hyperventilation pulmonaire*, provoquée à la fois par l'action excitante directe du salicyle sur le bulbe et celle des corps cétoniques acides.

La réserve alcaline est souvent plus basse que ne l'indiquent les chiffres, car l'abondance des corps cétoniques est une cause d'erreur pour la détermination de la R. A. par la méthode de VAN SLYKE. CRISTOL (107) a montré que, dans ces cas, on trouve des résultats trop élevés par suite de la décarboxylation plus ou moins complète de l'acide acétylacétique dans l'appareil de dosage ; partant d'une première mesure qui a donné une R. A. de 42 volumes de CO² p. 100, cet auteur a obtenu un résultat de 56,2, en remplaçant l'eau distillée de lavage par une solution d'acétylacétate de sodium à 0,9 p. 1.000.

4° LE PROBLÈME DU CHLORE SANGUIN

On sait quelle importance les travaux modernes sur l'état d'équilibre acido-basique de l'organisme attribuent à la répartition du chlore sanguin entre les globules et le plasma. Classiquement, le rapport chloré érythroplasmatique dans les conditions normales oscille aux environs de 0,5, avec de faibles variations de $\pm 0,2$ (0,48 à 0,52).

On aura donc :

$$\frac{\text{Cl. G.}}{\text{Cl. P.}} = \frac{1,8}{3,6} = 0,5$$

tandis que la réserve alcaline (R. A.) atteint le chiffre de 50 à 55 volumes de CO^2 p. 100.

Au cours des variations de l'état acido-basique, ce rapport est modifié. On peut résumer de la façon suivante les combinaisons éventuelles entre les valeurs du rapport chloré, celles du pH et de la R. A.

1° Le rapport $\frac{\text{Cl. G}}{\text{Cl. P}}$ est augmenté : il y a acidose :

a) Si la R. A. est augmentée et le pH inchangé (acidose compensée) il y a *acidose gazeuse*, par déficience respiratoire.

b) Si la R. A. est inchangée ou abaissée et le pH abaissé, il y a acidose décompensée, *non gazeuse*.

2° Le rapport $\frac{\text{Cl. G}}{\text{Cl. P}}$ est abaissé : il y a alcalose :

a) Si la R. A. est abaissée et le pH inchangé, il y a *alcalose gazeuse*, compensée, par excitation respiratoire.

b) Si la R. A. est inchangée, ou augmentée et le pH augmenté, il y a *alcalose vraie*, décompensée.

3° Le rapport $\frac{\text{Cl. G}}{\text{Cl. P}}$ est inchangé : [LOISELEUR (302 bis)] :

a) Si la R. A. est augmentée et le pH augmenté ; il y a *alcalose* par invasion de bases.

b) Si la R. A. est abaissée et le pH abaissé ; il y a *acidose* (par invasion d'acides autres que CO^2).

Dans l'acidose, il y aurait donc augmentation du chlore tissulaire, les globules rouges constituant le tissu sur lequel il est facile de mesurer les variations chlorées.

La chloropexie globulaire est souvent décrite sous le nom de phénomène de HAMBURGER, car elle a été connue par l'expérience réalisée en 1891, par cet auteur (209) : en faisant barboter du CO^2 dans du sang recueilli sur oxalate, on constate que le plasma s'appauvrit en chlore tandis que le volume des hématies augmente considérablement. L'inverse se réalise si le CO^2 diminue.

VAN SLYKE, JOFFE et POULTON ont de même montré que, si l'on met en présence d'une atmosphère de CO^2 du sang

total et qu'on sépare secondairement le plasma, la quantité de bicarbonate trouvée dans ce dernier est plus élevée que si l'on avait opéré avec le plasma d'emblée isolé.

HAMBURGER, généralisant sa découverte, avait pu voir que l'acide sulfurique produisait des effets analogues. DAVIES et DAUTREBANDE (122) le vérifiaient avec l'acide acétique et l'acide β -oxybutyrique et, *in vivo*, AMBARD, SCHMIDT et ARNOVLJEVITCH avec l'acide lactique.

Plusieurs théories ont été proposées pour l'interprétation de ces résultats :

a) *Pour VAN SLYKE*, le CO^2 pénétrerait dans l'hématie et transformerait l'oxyhémoglobinate de K en hémoglobine réduite, et le phosphate bipotassique en phosphate monopotassique. Des ions potassium seraient libérés. Le CO^2 s'empare alors d'une partie de ces bases ; le reste, retenu dans le globule rouge imperméable aux cathions, crée un appel d'ions Cl qui émigrent du plasma vers l'hématie, abandonnant dans le plasma une certaine quantité d'ions Na. Ces derniers, par combinaison avec CO^2 , vont renforcer la réserve menacée des bicarbonates alcalins. *Tout se passe donc comme si le globule absorbait une certaine partie du Cl des chlorures plasmatiques.*

b) *Pour AMBARD et ses collaborateurs*, le NaCl représente la grande réserve de base de l'organisme. Sous l'action du CO^2 ou de l'acide présent dans le sang, ce sel, d'après la théorie de GURBER (203), abandonne sa soude suivant la réaction.



L'acide chlorhydrique serait fixé au fur et à mesure de sa formation par les albumines sanguines. Les globules rouges étant cinq fois plus riches en albumines que le plasma (40 p. 100 contre 8 p. 100) vont s'enrichir davantage en HCl d'où modification du rapport en faveur des globules.

Ces deux interprétations amènent à conclure qu'au cours d'une acidose, les globules rouges s'enrichissent en chlore aux dépens du plasma.

Or, nous avons vu que dans la plupart des cas d'intoxication salicylée où le rapport chloré érythroplasmatique avait été

déterminé, il était abaissé. Associé à une baisse importante de la R. A., il constitue d'après les données précédentes, un témoignage d'*alcalose gazeuse*. On sait que cette dernière hypothèse a été soutenue par VEIL et GRAUBNER en 1926, et plus récemment par ODIN, qui considèrent l'hyperpnée comme résultant de l'action directe du salicylate de soude sur le centre respiratoire bulbaire. La forte acidité urinaire serait compensatrice, pour eux, de l'alcalipénie sanguine et suivrait une phase transitoire où les urines sont alcalines.

Comment expliquer cette discordance du rapport chloré avec les arguments cliniques et humoraux qui nous ont permis plus haut de conclure avec la majorité des auteurs à une acidose caractérisée ?

a) POUR HERRERA RAMOS (227), cette descente paradoxale du rapport chloré E. P. est due à une hypernatrémie d'origine salicylo-bicarbonatée. Un excès d'ions sodium serait apporté par la médication, à la fois par le salicylate et par le bicarbonate de soude, d'où *hypernatrémie plasmatique et seulement plasmatique étant donné la quasi-imperméabilité globulaire aux radicaux alcalins*. Mais cela n'aboutirait-il pas à dire que, humoralement tout au moins, le sujet est en état d'alcalose non gazeuse par apport d'un excès d'ions alcalins ?

b) R. LUTEMBACHER et M^{me} GOROG (310) ont constaté que l'abaissement de la R. A. et du rapport chloré érythroplasmaticque « n'appartient pas en propre aux cas d'intolérance salicylée ou d'acido-cétose ». Elle se retrouve, *avant tout traitement salicylé*, chez de nombreux sujets atteints de maladie de BOUILLAUD durant la période aiguë de la maladie et plus particulièrement dans les cas accompagnés de complications viscérales graves. Par contre, à mesure que s'affirme la guérison, le rapport érythroplasmaticque et le taux des chlorures reviennent progressivement à la normale malgré le traitement salicylé. Chez les non-rhumatisants sans lésions hépatiques soumis expérimentalement au même traitement salicylé, le rapport chloré ne subit aucune modification ou s'élève rapidement.

c) La valeur du rapport chloré, comme l'a rappelé M. CHATRON (86) dépend, non seulement du pH , mais aussi de la concentration du milieu en chlorures et du point isoélectrique des albumines. *L'hypochlorémie et l'abaissement du point isoélectrique peuvent être un facteur d'abaissement du rapport chloré.*

1° *L'hypochlorémie* a été signalée dans le R. A. A. par LAUBRY (280 bis), et LUTEMBACHER préconise la rechloruration au cours des traitements salicylés.

Quelques observations montrent en effet un abaissement de la chlorémie, comme celle de PAISSEAU, FRIEDMAN et VAILLE (57) où le rapport chloré était de $1,56/3,56 = 0,43$; celle de CATHALA, FRIEDMAN et LAPLANE (76) où au cours d'un rhumatisme cérébral avec rapport chloré abaissé à $0,43 = 1,35/3,08$, le malade s'était bien trouvé d'une injection de sérum salé.

Il ne semble pas qu'il en soit toujours ainsi. Dans l'observation 3 de LUTEMBACHER et GOROG (310), par exemple, on voit le rapport chloré passer de $0,51 = (1,79/3,49)$ à $0,45 = (1,82/3,95)$ pendant que la R. A. descend de 60,4 à 29.

2° *Le point isoélectrique des albumines* n'a pas été recherché à notre connaissance, dans le cas particulier qui nous intéresse. VLÈS et COULON (458), ROSSIER (407) ont montré que le point α s'élève dans les maladies infectieuses aiguës, ce qui conduirait à une élévation du rapport chloré.

Le point isoélectrique des albumines est en effet le pH qui conditionne l'état d'équilibre entre les charges acides et alcalines, de telle sorte qu'il n'y a aucun transport d'ions sous l'influence d'un courant électrique.

Si le pH du solvant devient plus acide que le point isoélectrique (ce qui se passe dans l'acidose), l'albumine se charge en ions acides et perd des bases, d'où chloration des tissus et des globules en particulier.

3° *Il existe des causes d'erreurs locales sanguines : taux du volume globulaire*, dépendant du degré d'anémie (il est donc indispensable de faire une numération globulaire), de la

technique employée (l'oxalate et le citrate de sodium provoquent une contraction globulaire avec migration de chlore vers le plasma d'où l'utilisation du polyanéthol sulfonate de sodium comme anticoagulant) — importance de la durée, de la vitesse de centrifugation (toute trace de plasma à la surface des globules rouges étant une cause d'erreur énorme), de l'état de déshydratation, souvent considérable dans l'intoxication salicylée.

Il faudrait aussi tenir compte de la perturbation du taux des albumines sanguines dont l'*hyperinose* est un témoin bien connu dans le R. A. A.

D'ailleurs, à l'état normal, le rapport chloré ne reste pas dans les limites aussi étroites qu'on l'admet classiquement. BÉNARD, LENORMAND et MERKLEN (33) ont montré qu'il pouvait présenter des fluctuations assez larges (de 0.40 à 0.60), RATHERY et RUDOLF. THIERS, LAUDAT, CRISTOL, PUECH et MEUNIER ont aussi insisté sur les variations souvent difficilement interprétables de ce même rapport.

D'autre part, *la teneur en chlore des hématies n'est pas toujours un témoin fidèle de l'état chloré des tissus*. C'est ainsi que dans un cas de LENORMAND (288) une malade entrée à l'hôpital dans le coma avec une dyspnée de KÜSSMAUL typique présentait la veille de sa mort une R. A. de 9, avec un rapport chloré de $0,39 = 1,45/3,72$ qui aurait pu faire conclure à une alcalose gazeuse : or, il s'agissait d'une acidose rénale et on devait trouver chez cette malade un taux de chlore bulbaire particulièrement élevé (2 gr. 21 au lieu de 1 gr. 3 p. 1.000).

Les trois résultats suivants du même auteur montrent bien la discordance qui peut exister entre la chloropexie tissulaire et la fixation de chlore par les globules.

Noms	R. A.	Cl. bulbaire	Rapport	Cl. G Cl. P
Fr	23,3	1,63		0,62
L.	9	2,21		0,39
G.	21,4	2,31		0,55

A la base du mécanisme des échanges chlorés entre les hématies et le plasma est la notion classique, depuis GURBER, DOISY, NASSE, EATON, de la perméabilité globulaire aux anions et de l'imperméabilité aux cathions. Récemment, MAX LEVY et S. MIGNON (293) ont remis en question la perméabilité des hématies aux ions chlore, et AMBARD lui-même (5 bis) reconnaît que « jusqu'ici l'étude du rapport chloré n'a pas encore abouti à des conclusions bien nettes ».

On voit qu'il est difficile de traduire des états pathologiques complexes par des relations simples.

Il ne s'agit d'ailleurs pas ici d'enlever toute valeur au rapport chloré, puisqu'au cours du traitement salicylé la chute de ce rapport au-dessous de 0,45 accompagnant un abaissement important de la R. A., peut constituer, d'après LUTEMBACHER (310), un signe annonciateur de l'apparition prochaine des corps cétoniques dans les urines.

*
* *

TRAITEMENT DE L'INTOXICATION SALICYLÉE

L'emploi des alcalins (bicarbonate de soude) comme préventif et curatif de l'intoxication salicylée étant bien connu (voir les observations p. 68 à 78), nous n'insisterons que sur les deux points suivants :

1° NÉCESSITÉ DE LA RÉHYDRATATION. — La déshydratation importante, par transpiration, qui se manifeste par une soif intense, commande l'administration d'une grande quantité de liquide indispensable pour permettre de lutter contre la pyrexie.

Quand les vomissements et la confusion mentale rendent le patient incapable de prendre des liquides en quantité suffisante par la bouche, il faut lui en donner par voie parentérale. On prescrira du sérum glucosé ou bicarbonaté, ou chloruré, des jus de fruits, etc...

2° L'INSULINO-GLUCOTHÉRAPIE. — En dehors des alcalins, le glucose est nécessaire pour compenser un catabolisme tissu-

laire exagéré et protéger contre la cétose. MADISSON (313), dans ses expériences sur des lapins, a montré le rôle prophylactique du glucose contre les doses toxiques de salicylate et WALBACH (459) a prouvé que l'emploi journalier de glucose amène rapidement la réparation des nécroses hépatiques chez le rat blanc intoxiqué par le tétrachlorure de carbone.

D'autre part, *l'insuline* exerce une action rapide et marquée sur l'acidose, comme l'ont rappelé LABBÉ et NEPVEUX (272), LABARRE (264). Son action anticétosique a été étudiée par de nombreux auteurs, en particulier WIDAL, ABRAMI, WEILL et LAUDAT (465). L'insuline agit à la fois sur la combustion du sucre et sur la mise en réserve du glycogène dont on sait l'importance dans la physiologie de la cellule hépatique et de la cellule musculaire. LOEPER, LEMAIRE et DEGOS (300) ont montré les résultats de l'association insuline-glucose dans les insuffisances cardiaques. Cette action myocardiotonique pourra prévenir l'influence dépressive du salicylate soutenue par certains auteurs.

L'insulino-glucothérapie préconisée et appliquée systématiquement dans l'intoxication salicylée par HERRERA RAMOS (227) a donné à son auteur des résultats constants et immédiats. Sous son influence, *les signes cliniques et humoraux disparaissent en vingt-quatre à quarante-huit heures, sans qu'il soit nécessaire de suspendre ou de diminuer le traitement salicylé.* On assiste rapidement à la cessation des vomissements à type facile, de la somnolence, de l'asthénie et de la mydriase. Le foie se décongestionne, la diurèse s'améliore, la cétonurie disparaît, la R. A. remonte rapidement. Grâce à cette thérapeutique, le traitement salicylé peut être poursuivi à hautes doses, pendant des mois, sans inconvénients.

La tolérance ainsi obtenue est telle que quelques malades de HERRERA RAMOS ont pu recevoir en cinq à six mois des quantités de salicylate supérieures à 2 kilogrammes.

L'insuline agit en outre sur l'état général et local du malade. On l'administre à la dose de 10 à 20 unités par jour, en deux injections sous-cutanées, en donnant 3 grammes de glucose par unité.

CHAPITRE V

LE SALICYLATE DE SOUDE EN THÉRAPEUTIQUE

« Le salicylate de soude est un de nos plus beaux agents thérapeutiques. »

Professeur P. CARNOT (71).

Les propriétés antiseptiques, antipyrétiques et analgésiques du salicylate le font employer dans un grand nombre d'états infectieux ou inflammatoires. C'est ainsi qu'il est prescrit comme antiseptique buccal et nasal dans le coryza, les angines, sous forme de poudre à priser, collutoires ou gargarismes.

On le donne à l'intérieur comme antiseptique et cholagogue dans la lithiase biliaire, les angiocholites, les ictères. Il a été préconisé dans l'encéphalite épidémique et la sclérose en plaques. Germain SÉE l'avait conseillé comme analgésique dans la goutte où il a l'avantage d'augmenter l'élimination de l'acide urique.

Mais son indication majeure est le R. A. A. dont il est pour de nombreux auteurs le médicament spécifique. Il sera donc prescrit en dehors des crises typiques de R. A. A. dans tous les états où le virus rhumatismal peut être suspecté (goitre exophthalmique, chorée rhumatismale).

Enfin, les propriétés sclérosantes des solutions concentrées de salicylate lui ont constitué un emploi un peu spécial dans le traitement des varices.

Avant d'étudier les indications et la conduite du traitement salicylé dans ces diverses affections, nous préciserons les voies

et les modes d'administration de ce médicament. Nous essaierons ensuite d'interpréter, à l'aide des notions physiologiques précédemment acquises, son mode d'action thérapeutique.

I. — VOIES ET MODES D'ADMINISTRATION DU SALICYLATE DE SOUDE

Le salicylate de soude apparaissant très vite dans la circulation générale et s'éliminant rapidement, il est nécessaire, lorsque l'on veut en imprégner l'organisme, de l'administrer d'une manière continue.

C'est un des rares médicaments qu'il faut administrer la nuit, même si le malade se repose car, comme l'a dit HUCHARD, « *si le malade dort, le rhumatisme veille* ». La voie digestive est la voie essentielle d'administration du médicament. Les autres sont des voies de suppléance et d'appoint qui ont cependant leurs indications spéciales.

a) VOIE BUCCALE

La prescription en cachets est détestable, car irritante pour l'estomac : on la réservera seulement pour les petites doses à prendre comme cholagogue et antiseptique biliaire, dans la lithiase, l'ictère. On prescrit par exemple pour 1 cachet :

Salicylate de soude	0 gr. 20
Benzoate de soude	0 gr. 10

2 à 3 par jour au repas.

On formulera le salicylate de soude en paquets à dissoudre, et diluer, la dose quotidienne prescrite devant être fractionnée à intervalles égaux dans les vingt-quatre heures.

D'autre part, nous avons vu la nécessité d'y adjoindre un alcalin, généralement le bicarbonate de soude à dose égale ou double, cela pour trois raisons :

a) Pour prévenir la gastrite irritative en empêchant la formation d'un précipité caustique d'acide salicylique ;

b) Pour augmenter le taux de la salicylémie et faciliter l'élimination rénale ;

c) Pour prévenir l'acidose en augmentant la réserve alcaline.
On prescrira par exemple :

Salicylate de soude	20 gr.
Bicarbonate de soude	20 à 40 gr.
Eau distillée	300 cc.

Une cuillère à soupe toutes les deux ou trois heures dans une tasse de tisane au goût du malade.

Pour éviter le dégoût et faire tolérer ce breuvage désagréable, on y associera du sirop de punch, de menthe, ou d'écorces d'orange amère, du rhum ou du cognac. On déconseille les sirops acides (limon, framboise, groseille). Le sirop d'écorces d'orange amère masque assez bien le goût du salicylate.

Le Professeur PILOD fait prendre la potion dans un mélange glacé, aromatisé de citron ou de menthe et fortement sucré (3 ou 4 morceaux de sucre). Après chaque prise de salicylate, le malade absorbe immédiatement un petit repas riche en féculents (pain, pâtes avec confitures ou sucre). A l'hôpital TROUSSEAU, la potion quotidienne des petits rhumatisants est présentée sous forme de limonade citrique d'après la formule :

Salicylate de soude	a (q. p. 24 h.)
Bicarbonate de soude	2 a
Eau de Vichy	200 gr.
Sirop de citron	50 gr.
Acide citrique	0 gr. 50

CAUSSADE (77) a préconisé l'administration discontinue du médicament. Il prescrit par exemple :

Salicylate de soude	} ââ 12-14-16 gr.
Bicarbonate de soude	
Sirop d'écorces d'orange amère . . .	60 gr.
Rhum	1 cuillère à café
Infusion de prêle, de queue de cerise ou de chiendent	300 à 350 gr. au minimum

A prendre le matin à jeun en quatre à cinq heures au plus.

L'ingestion est renouvelée lorsque l'élimination de la dose précédente est terminée, c'est-à-dire après trois, quatre ou cinq jours pour les doses de 10, 12, 14, 16 grammes. Cette méthode constitue évidemment un traitement d'attaque massif. Elle a le défaut de ne pas entretenir le taux de la salicylémie à un niveau constant.

D'autre part, l'inondation hépatique par le salicylate est brutale et les risques d'intoxication et d'intolérance sont plus grands. Aussi l'auteur de la méthode recommande-t-il de tâter le terrain par l'ingestion préalable de 1 gramme de salicylate dont on vérifie la rapidité d'élimination. En cas d'intolérance gastrique, on peut faire absorber le médicament en capsules glutinisées qui ne se diluent que lentement et seulement dans l'intestin, donc en milieu alcalin qui ne libère pas d'acide salicylique.

b) VOIE RECTALE

La voie rectale est un appoint qui peut même se substituer à la voie buccale en cas d'intolérance gastrique. D'après MASSOL et MINET (321) 58 p. 100 du salicylate administré par lavement sont absorbés, généralement sans provoquer de réaction irritative locale.

On peut user de suppositoires renfermant 1 gramme de salicylate chacun (1 à 6 par vingt-quatre heures), ou mieux de lavements.

Le salicylate additionné de bicarbonate de soude est dissous soit dans un sérum glucosé isotonique ou une solution gommeuse, soit dans du lait bouilli. Il convient de ne pas dépasser des concentrations supérieures à 3 p. 100 en bicarbonate et de 5 p. 100 en salicylate, car la tension osmotique de la solution peut agir comme excitant de la motricité intestinale et provoquer l'évacuation. Chez l'adulte on pourra d'ailleurs ajouter, comme il est classique, quelques gouttes de Laudanum de Sydenham.

On formulera par exemple :

Salicylate de soude, jusqu'à. . .	5 gr.
Bicarbonate de soude, jusqu'à. .	3 gr.

Laudanum de Sydenham XV à XX gouttes
Potion gommeuse 100 gr.

(HERRERA RAMOS)

Chez l'enfant, ARMAND-DELILLE, LESTOCQUOY et HACKER (13) préfèrent utiliser le goutte à goutte rectal nocturne d'une solution de salicylate dans du sérum glucosé isotonique à 47 p. 1.000.

c) VOIE INTRAVEINEUSE

Elle constitue, comme la précédente, surtout une voie d'appoint, car elle ne permet pas d'administrer de grosses doses quotidiennes (en moyenne 2 à 4 grammes par jour). D'autre part, les injections ne sont pas toujours facilement renouvelables, surtout chez les enfants, et chaque dose nécessite l'intervention du médecin. La priorité de la méthode reviendrait à BOUCHARD, de Clermont de l'Oise, qui avait noté la difficulté d'application en raison de la phlébite oblitérante rapidement provoquée.

Préconisée dès 1902 par MARIANI (de Genève), puis par MENDEL (324) en 1908, elle a été défendue et généralisée par les travaux de DARIER, LESNÉ (290), LUTEMBACHER (305), GILBERT, COURY et H. BÉNARD (183), CARNOT et BLAMOUTIER (73). Elle est aujourd'hui couramment utilisée et certains malades ont à leur actif plusieurs centaines d'injections sans avoir connu aucun incident.

L'utilisation de la voie intraveineuse permet une action plus directe, plus rapide et plus massive du médicament tout en ménageant le foie. Elle se justifie dans le traitement d'attaque de maladies qui comme le R. A. A. se présentent comme une véritable septicémie avec des localisations viscérales multiples.

Il arrive assez fréquemment au praticien d'avoir raison de R. A. A. résistants, non pas en ajoutant, mais en substituant le salicylate intraveineux au salicylate par voie buccale (FLANDIN) (170).

La voie veineuse a en outre ses indications propres dans les

cas d'encéphalite épidémique à la période évolutive (CARNOT et BLAMOUTIER) (73). Il en est de même dans les chorées graves où le salicylate a souvent une efficacité remarquable par la voie intraveineuse alors qu'il n'a aucune action par voie buccale (LEREBOULLET) (289), SERGÈRE (42), HOUSSAY) (235 bis).

Comment pratiquer les injections ?

D'abord, on n'utilisera que des ampoules en verre neutre récemment remplies avec un salicylate recristallisé, très pur, et stérilisées. Elles doivent être parfaitement incolores.

Les solutions de MENDEL qu'utilisèrent plus tard DARIER et SAINTON dans le traitement de l'iritis rhumatismal étaient au 1/6 et caféinées. Celles de PATTERSON étaient gâicacolées et glycerinées. CUNNER, en 1915, employa des solutions à 20 p. 100, mais il pratiquait au maximum 2 à 3 injections tout au début de l'infection.

ADNOT (3) en 1916, utilisait des injections caféinées d'après la formule

Salicylate de soude	8 gr. 75
Caféine	1 gr. 25
Eau distillée.	50 gr.

c'est-à-dire une solution à 17 p. 100.

En 1921 LUTEMBACHER a proposé d'employer des solutions diluées au 1/20 et même au 1/30 et d'injecter progressivement de 0,50 à 1 et 2 grammes dans la veine. Chaque ampoule de 10 centimètres cubes au 1/20 renferme 0 gr. 50 de salicylate. On prépare plusieurs seringues de 20 centimètres cubes ayant reçu chacune le contenu d'une ampoule et on les adapte successivement à l'aiguille laissée en bonne place dans la veine.

En 1922, LESNÉ et GRANDJEAN ont préconisé des solutions à 50 p. 100 (concentration supérieure à celle des injections sclérosantes utilisées dans le traitement des varices!). Cette technique n'a pas été suivie. Les observations rapportées ne concernent qu'un nombre limité d'injections (4 à 10) chez des enfants dont la paroi veineuse est peut-être plus tolérante.

G. ROSENTHAL (405) a proposé le véhicule sucré pour éviter la sclérose veineuse et formule :

Salicylate de soude	1 gr.
Glucose	3 gr.
Eau distillée	q. s. pour 10 cmc.

On emploie très fréquemment aussi la solution glucosée à 10 p. 100 de René BÉNARD :

Salicylate de soude	1 gr.
Glucose	1 gr.
Eau distillée	q. s. pour 10 cmc.

LUTEMBACHER (307 *bis*) fidèle à la solution au 1/20 et non sucrée de salicylate, a utilisé un mélange de salicylates de Na, Ca et K dans les proportions physiologiques réalisées pour les ions métalliques par le liquide de RINGER soit :

Na	K	Ca
$\frac{1}{100}$	$\frac{1}{18}$	$\frac{1}{10}$

L'emploi de ces « *polysalicylates* » aurait pour but d'éviter la surcharge de l'organisme en ions Na qui, au cours d'un traitement prolongé, pourrait créer un déséquilibre ionique nocif. Plus récemment, cet auteur (309 *bis*) a modifié sa formule en augmentant la proportion des sels de Ca aux dépens des sels de K à cause du rôle des ions Na et K sur la coagulabilité et pour prévenir l'action congestive et hémorragique du salicylate. La fréquence des accidents congestifs et œdémateux directement liés à la maladie de BOULLAUD conduisent à la même mesure. La faible solubilité du salicylate de Ca empêchant d'accroître la proportion de ce sel, le problème a été résolu en ajoutant à la solution 0 gr. 10 de CaCl_2 par gramme de salicylate.

Quel que soit le type de solution adoptée, l'injection doit toujours être strictement intraveineuse. Rappelons à ce sujet les conseils donnés par René BÉNARD : « L'opérateur doit éviter de répandre même une goutte de la solution en dehors de la veine et veiller à ce que l'aiguille d'injection ne soit pas imprégnée de solution salicylée sur sa surface externe. Pour cela, lorsqu'on a purgé la seringue de l'air qu'elle contient, immerger pendant une seconde l'aiguille dans l'eau qui a servi

à la faire bouillir, se servir d'aiguilles relativement fines bien aiguisées afin d'éviter de dilacérer la tunique veineuse. »

L'apparition d'une douleur cuisante au niveau du point injecté indique que la piqûre n'est pas strictement intra-veineuse. Si pareil incident arrive, il se produit dans les jours qui suivent une infiltration œdémateuse douloureuse et rougeâtre du tissu cellulaire avoisinant qui cède rapidement aux applications continues de compresses chaudes et n'aboutit jamais à la formation d'escharre.

Les solutions diluées sont remarquablement bien tolérées. Elles ne déterminent ni bourdonnements d'oreilles, ni nausées, ni vertiges. Parfois, on observe de petits malaises ou de légers frissons sans gravité, provoqués le plus souvent par la trop grande proximité d'un repas.

Il est bon de faire les injections loin des repas et en outre de mettre quelques instants les ampoules dans l'eau tiède pour élever la température à 20° environ. La solution ne doit pas être trop rapidement poussée dans la veine et d'ailleurs l'injection avec aspiration de sang dans la seringue semble atténuer l'irritation de l'endoveine.

LUTEMBACHER (319) signale que la dyspnée s'observe souvent à la fin de l'injection, dès que l'on atteint la dose de 2 grammes, surtout chez l'enfant. Mais c'est une dyspnée transitoire, sans conséquence. Elle dure de cinq à dix minutes et semble relever d'une action directe du médicament sur le bulbe. Cet auteur la compare à la dyspnée passagère que produit l'injection intra-veineuse de cyanure de mercure à partir de 1 cgr. 5.

Quelques auteurs, en particulier WEILL-HALLÉ et CHABANIER, ont signalé des chocs violents. La plupart des auteurs qui manient le salicylate en intra-veineux ne mentionnent pas de tels incidents. Il convient, semble-t-il, pour les éviter, de vérifier la pureté des produits et de n'utiliser que des solutions fraîchement préparées.

LIAN et FAQUET (295) rapportent des cas d'amblyopie passagère et immédiate, avec œdème papillaire et même hémorragie rétinienne. Ce sont là des incidents exceptionnels.

La tolérance des veines pour les solutions diluées est d'ailleurs remarquable. En 1930, LUTEMBACHER (307 bis) écrivait

qu'on avait pratiqué dans son service quelque 4.000 injections intraveineuses de salicylate au 1/20 sans observer de sclérose veineuse, plusieurs de ses malades ayant reçu de 100 à 150 et même 290 injections. Quelques malades de HERRERA RAMOS (227) ont même reçu plus de 250 injections de la solution glucosée au 1/10 sans qu'apparaisse un seul nodule dans les veines.

d) VOIES INTRAMUSCULAIRE ET SOUS-CUTANÉE

Elles ont été supplantées par la voie intraveineuse. Cependant, elles gardent leurs indications pour les cas où la voie intraveineuse est impraticable, dans les chorées par exemple, à cause de l'indocilité du petit malade.

Un certain nombre de praticiens utilisent la solution glucosée à 10 p. 100 de R. BÉNARD ou encore la formule suivante :

Sérum glucosé à 47 %	100 gr.
Salicylate de soude	10 gr.
pour 10 ampoules	

Si l'injection intramusculaire est douloureuse, on fait d'abord une injection de syncaïne ou novocaïne à 0,5 p. 100 puis par la même aiguille l'injection salicylée.

STÉRÉ (428) se sert d'une solution à 20 p. 100 fraîchement préparée, d'après la formule :

Salicylate de soude chimiquement pur	20 gr.
Chlorhydrate de cocaïne	0 gr. 75
Eau distillée	100 gr.

Il injecte jusqu'à 3 grammes de salicylate en une fois et répète les injections deux à trois fois à trois ou quatre jours d'intervalle, en sous-cutanée ou intramusculaire au voisinage des articulations. D'après l'auteur, cette solution à 20 p. 100 est la mieux tolérée. Au contraire, la solution à 5 p. 100 serait très douloureuse, enflammerait les tissus, provoquant une réaction thermique générale. La solution à 25 p. 100 provoque

de l'œdème durable, la solution à 30 p. 100 peut amener la sphacèle de la peau et du tissu conjonctif. Remarquons à ce sujet que le *soluté fort de caféine* du Codex utilisé pour injection contient comme solvant du salicylate à 30 p. 100 !

Sur le chien, BLANCHIER (50) avait constaté que les solutions concentrées de salicylate déterminaient en injections sous-cutanées une inflammation limitée et assez lente à se déclarer mais donnant une escharre profonde. Quatre escharres ainsi provoquées chez un chien bien portant ont mis plus d'un mois à guérir et sans qu'il y ait eu suppuration. Au contraire la solution au 1/6 se montrait peu ou pas douloureuse en injection sous-cutanée et ne donnait jamais d'inflammation. Nous nous rapprochons là encore de la solution à 20 p. 100.

En résumé, les voies intramusculaires ou sous-cutanées ne permettent d'employer que des doses relativement faibles de médicament pour suppléer la voie intraveineuse lorsqu'elle est impossible.

e) VOIE TRANSCUTANÉE

La voie externe peut permettre l'absorption d'une petite quantité d'ion salicylate et constituer un adjuvant, soit pour diminuer la dose à faire absorber par la voie gastrique, soit pour suspendre l'administration du salicylate pendant la nuit et faciliter le sommeil.

ROCHEFONTAINE a rapporté, en 1879, des observations de rhumatisants à muqueuse stomacale intolérante pour le salicylate de soude qui furent promptement et efficacement soulagés par l'emploi, sur les articulations, de compresses imprégnées de solution aqueuse à 1 p. 20 de salicylate sodique. L'élimination de l'acide salicylique par les urines fut constatée après plusieurs heures de contact avec la peau. L'absorption cutanée serait meilleure avec les solutions alcooliques, mais moins rapide que l'absorption digestive [(FRANCESCHINI (170 bis), SAUERLAND (410 bis))].

Pratiquement, en application locale, on a surtout utilisé le salicylate de méthyle qui est bien absorbé comme l'ont montré

LINOSSIER, SIGALAS et LESTRAT. On l'applique pur ou mêlé à un liniment, directement en badigeonnages sur les articulations hermétiquement enveloppées ensuite de coton et d'imperméable. Mais son odeur pénétrante lui fait préférer, soit l'*ulmarène* (extrait des fleurs de reines des prés, d'odeur faible et non irritante), soit le *salène* (mélange de salicylacétates d'éthyle et de méthyle) d'odeur faible et un peu irritante seulement après plusieurs applications.

De nombreuses spécialités se proposent le même but (*algolane, rhésal, saliceral, etc...*).

IONOTHÉRAPIE SALICYLÉE

Le salicylate de soude étant un électrolyte, on peut provoquer la pénétration des ions salicyliques $\text{OH-C}^6\text{H}^4\text{-COO}^-$ par le passage du courant continu. Le salicylate imbibera l'électrode négative, pour que le salicyle, ion électro-négatif, soit attiré par l'anode. Si on veut le faire pénétrer dans une articulation enflammée (ce qui n'est réalisable que pour les articulations superficielles), les électrodes seront l'une en avant, l'autre en arrière, ou l'une à droite, l'autre à gauche de cette articulation. L'ionothérapie superficielle par le salicylate de soude a donné à quelques auteurs de bons résultats dans le prurit. Dans les phénomènes rhumatismaux, névralgies, myalgies, arthrites, etc., le courant continu seul, agit manifestement. Mais on a des effets beaucoup plus rapides si l'on met sur la région malade l'électrode négative imbibée de salicylate. Dans la goutte, ZIMMERN préconise l'emploi du salicylate de lithium placé aux deux électrodes de façon à introduire d'un côté le lithium, de l'autre le salicyle.

Celui-ci étant un ion complexe d'assez grande dimension (poids atomique = 137) ne traverse pas facilement l'épiderme dont les cellules sont cornées et serrées les unes contre les autres et qui ne présente que des orifices glandulaires fort étroits. C'est pourquoi les plus grandes précautions doivent être prises pour éliminer les *ions parasites* qui, plus mobiles que ceux du médicament, serviraient seuls ou presque seuls à véhiculer le

courant. Il faut que le produit soit rigoureusement pur et les électrodes purgées de tout ion parasite. Cette pratique, comme l'ont rappelé LAQUERRIÈRE et LEHMANN (279), exige des précautions aussi minutieuses que l'asepsie chirurgicale.

2. — LES INDICATIONS DU SALICYLATE DE SOUDE ET LE MODE D'EMPLOI

a) INDICATIONS LOCALES : TRAITEMENT DES VARICES PAR LES INJECTIONS SCLÉROSANTES

Les solutions concentrées de salicylate de soude ont la propriété de scléroser le segment veineux où est poussé l'injection. Il se produit à ce niveau une véritable *veinite chimique*, suivant l'expression de SICARD qui fut le premier à utiliser cette propriété. Parfaitement supporté, le salicylate donne des scléroses douces. Malgré les essais fructueux avec d'autres produits, en particulier la quinine-uréthane, la quinine-urée, le morrhuate de soude, la solution iodo-iodurée, le salicylate de soude a gardé la faveur des praticiens dont beaucoup n'hésitent pas à la considérer encore comme le meilleur sclérosant. Son seul inconvénient est de produire une crampe douloureuse aussitôt après l'injection.

1^o **Indications.** — Cette méthode est indiquée :

a) Dans les *varices banales* (de la saphène interne principalement), pour des raisons esthétiques ou de gêne fonctionnelle.

b) Dans les varices douloureuses ou compliquées d'ulcères variqueux ou d'hémorragies.

2^o **Contre-Indications.** — Ce sont :

a) *Les sujets âgés, cardiaques ou rénaux.* — C'est une faute de boucher les veines chez les insuffisants cardiaques ou rénaux, ou lorsque les troubles douloureux ne sont pas dus à la varicosité mais à une artérite concomitante.

b) Les sujets qui ont fait, dans les années précédentes, une poussée de *phlébite* (à rechercher par l'interrogatoire). En

réalité, il y a lieu de distinguer la phlébite profonde qui est la contre-indication réelle, de la phlébite variqueuse superficielle qui est au contraire une indication.

c) Les sujets *dont les varices se compliquent* d'œdème avec des téguments durs, empâtés, avec peau rouge et violacée.

d) Les sujets qui, au lieu de présenter des varices vraies, ont des varicosités justiciables de l'opothérapie.

e) Les femmes qui font des varices à l'occasion de la grossesse (ces varices disparaissant spontanément et la méthode sclérosante présentant des risques d'embolie).

f) Enfin, on s'abstiendra de traiter en période de grippe ou d'infection.

3° Solutions employées. — SICARD a proposé trois concentrations de salicylate de soude : 20, 30 et 40 p. 100. Le médicament est présenté en ampoules de 3 centimètres cubes chacune (renfermant par conséquent suivant les cas 0 gr. 60, 0 gr. 90, 1 gr. 20). En moyenne, on pratique 4 à 5 injections :

1^{re} injection : 2 centimètres cubes de la solution à 20 p. 100.

2^e et 3^e injections : 2 centimètres cubes de la solution à 30 p. 100.

4^e et 5^e injections : moins de 5 à 6 centimètres cubes de la solution à 40 p. 100.

4° Technique. — Le principe fondamental est de *boucher toute la veine atteinte* par des injections successives de bas en haut, ou de haut en bas. Quand la circulation est très déficiente, on peut commencer à la cuisse, près de la crosse de la saphène, ce qui permet de boucher plus vite. En principe, on opère de bas en haut, *les injections successives constituant autant de ligatures échelonnées*. Il est nécessaire de remonter jusqu'à la crosse de la saphène, sinon les récidives sont possibles.

Le traitement est *ambulatoire*. On commence par tâter la susceptibilité du sujet en injectant dans une première séance 2 centimètres cubes à 20 p. 100 (on peut même employer la solution à 10 p. 100). Au bout de quarante-huit heures, la sclérose commence à s'amorcer. Le segment injecté sur une longueur de plusieurs centimètres diminue de volume, durcit,

s'affaisse pour se transformer dans la suite en un cordon moniliforme qu'on ne perçoit plus à la vue, mais que la palpation permet de retrouver. Dans une deuxième séance, si la réaction n'a pas été trop forte, on emploie le taux supérieur (30 p. 100) et on pratique (suivant l'importance du réseau à oblitérer et la pusillanimité du sujet) 2 ou 3 injections de 2 cmc. en des points distants de 7 à 8 centimètres et on continue ainsi, à raison de une ou deux séances par semaine, jusqu'à épuisement du réseau variqueux.

Chaque injection est généralement pratiquée sur le malade debout : aussitôt la piqûre effectuée, on le fait coucher et rester immobile pendant quatre à cinq minutes, en maintenant un tampon d'ouate sur le pertuis fait par l'aiguille. Le malade ne doit pas contracter sa jambe pour ne pas aspirer le produit dans le système veineux profond. Pour certains auteurs, il serait préférable de faire l'injection sur le malade couché pour opérer sur la veine vide. Il n'est pas nécessaire de voir les varices car on peut les sentir sous le doigt. Si le vaisseau est encore gonflé, on peut même surélever le membre inférieur, sinon, il faudrait trop de produit, aussitôt dilué dans le sang.

L'injection elle-même doit être indolore et ce n'est qu'au bout de trente secondes environ que l'on voit apparaître une crampe plus ou moins douloureuse dans le membre au-dessus de l'injection, douleur d'ailleurs toute passagère et qui ne nécessite nullement l'adjonction de novocaïne comme certains l'ont proposé. (Il suffit de tirer sur le membre pour le mettre en extension forcée.)

INNOCUITÉ DE LA MÉTHODE. — Le danger d'embolie ne doit pas être redouté. SICARD, sur plusieurs milliers d'injections, n'a jamais enregistré d'accidents de cet ordre.

Par la méthode sclérosante, en effet, on ne détermine pas de phlébite avec coagulation du sang et organisation d'un caillot plus ou moins flottant qui peut, d'un instant à l'autre, se détacher et filer dans la circulation générale comme cela se voit par exemple dans la *phlegmatia alba dolens*. « Ici l'endothélium irrité réagit, se congestionne, s'hypertrophie. Au niveau de l'endothélium lésé, la fibrine se dépose. Elle adhère sur toute la hauteur

de l'endothélium irrité et le caillot de fibrine ainsi fortement agrippé est à l'abri de tout risque d'embolie ou de détachement. »

Il se réalise ainsi une endoveinite bien différente d'une phlébite.

b) LE SALICYLATE COMME CHOLAGOGUE ET ANTISEPTIQUE
DES VOIES BILIAIRES

Cholagogue très actif et antiseptique général, le salicylate de soude est utilisé dans la *lithiase biliaire*. On le prescrit sous forme de cachets, comme par exemple :

Benzoate de soude . . . 0 gr. 30
Salicylate de soude . . . 0 gr. 60

(Pour 1 cachet n° 30, 1 cachet au début des 3 repas, CHAUFARD) ou mieux sous forme de *paquets à dissoudre*, par exemple :

Salicylate de soude
Benzoate de soude
Bicarbonate de soude
Sulfate de soude } à 5 gr.

(Pour un paquet à dissoudre dans un litre d'eau distillée ou d'eau d'Evian. Prendre un verre à Bordeaux le matin à jeun pendant trois semaines.)

Autre variante : prendre le matin à jeun, pendant trois semaines, 1 verre d'eau d'EVIAN-CACHAT dans lequel on dissout le contenu d'un des paquets suivants :

Salicylate de soude
Benzoate de soude
Bicarbonate de soude
Uroformine } à 0 gr. 50

Dans les *infections biliaires* le salicylate à plus haute dose peut avoir une action des plus nettes. H. VINCENT (455) a rapporté l'observation d'un malade atteint de cholécystite

aiguë avec septicémie à staphylocoque et accompagnée pendant plusieurs mois, malgré l'opération, de fièvre et de frissons quotidiens et où ces symptômes cédèrent dès le premier jour à l'influence du traitement salicylé.

c) TRAITEMENT DE L'ENCÉPHALITE ÉPIDÉMIQUE AIGÜE

L'injection intraveineuse de salicylate de soude est encore à l'heure actuelle la thérapeutique de choix de l'encéphalite épidémique. C'est au Professeur CARNOT (72) que l'on doit cette application thérapeutique du salicylate qu'il essaya après l'échec des médications proposées jusqu'alors. Les bons résultats tant immédiats que tardifs obtenus dans plusieurs cas graves furent confirmés par les observations de RATHERY et GOURNAY (380), COURCOUX et MEIGNANT (104), BÉNARD, MARCHAL et BUREAU (34), DENÉCHAU et BARBARY (137) et d'autres.

La disparition presque totale de la grande épidémie à la fin de laquelle cette médication fut essayée n'a pas permis un jugement définitif du traitement, « les cas actuels étant rares et souvent larvés ».

Toutes les formes de cette affection doivent être traitées de façon intensive et continue par le salicylate intraveineux qui peut dans certains cas éviter l'issue fatale, qui dans d'autres cas amènera la guérison plus rapide de l'accident initial et enfin pourra préserver peut-être le malade de la terrible séquelle qu'est le parkinsonisme postencéphalitique. Il faut savoir que l'encéphalite après un début bruyant peut continuer à évoluer durant des mois de manière insidieuse. Ces cas-là ressortissent encore de la médication salicylée qui doit être continuée longtemps après cessation apparente des accidents.

Les résultats sont moins heureux lorsqu'on se trouve en présence d'un parkinsonisme postencéphalitique constitué. Ils sont nuls dans les formes anciennes, plus encourageants dans les formes récentes où l'hypertonie parkinsonienne ne s'est installée que d'une manière fruste et où certains symptômes, survenant par poussées (sommolence) paraissent indiquer que la maladie causale est encore en activité.

Dans les formes graves où l'état général est très touché et où les phénomènes excito-moteurs sont intenses, il faut aller fort et donner d'emblée de hautes doses, 4 à 6 grammes et plus par jour en deux ou trois injections, auxquelles on peut ajouter un traitement par la voie orale et intramusculaire.

Dans les formes de gravité moyenne, on donnera 1 à 4 grammes de salicylate par voie intraveineuse, plus une certaine dose par ingestion ou intramusculaire.

Dans les formes à évolution prolongée avec parkinsonisme fruste et apparition par poussées de symptômes tels que somnolence, fièvre, troubles oculaires, on fera des séries prolongées d'injections intraveineuses de 0 gr. 50 à 1 gramme de médicament.

Dans tous les cas, il faut continuer le traitement sans lassitude, tant que l'épisode aigu n'est pas complètement éteint. « *La mise en jeu précoce du traitement, sa longue continuation après régression des symptômes, sa reprise périodique sont, pour un résultat favorable et définitif, plus utile encore que l'élévation des doses,* » (CARNOT.)

d) TRAITEMENT DES SYNDROMES CHORÉIQUES AIGUS

Les chorées graves étant souvent d'origine encéphalitique ou rhumatismale, il était logique de leur appliquer le traitement salicylé. Seule l'administration intraveineuse est efficace comme nous l'avons dit plus haut. Ainsi que SERGÈRE (21) et HOUSSAY (235 *bis*) l'ont rappelé dans leur thèse, cette méthode a donné de très beaux résultats. C'est d'ailleurs dans un cas très grave de chorée aiguë encéphalitique que CARNOT et BLAMOUTIER ont utilisé pour la première fois les injections intraveineuses de salicylate. Les doses sont les mêmes que pour l'encéphalite et comme il s'agit le plus souvent d'enfants, la quantité à injecter dans les veines varie de 0 gr. 5 à 2 grammes par jour. Nous avons déjà dit que la difficulté des injections intraveineuses chez ces petits malades peu dociles pouvait obliger d'avoir recours à la voie intramusculaire. Dans tous les cas et surtout dans les chorées rhumatismales en raison des localisa-

tions articulaires et cardiaques, le traitement doit *être précoce, d'emblée élevé et prolongé*. Il sera utile en outre d'y associer la thérapeutique arsenicale, généralement appliquée sous forme d'acide arsénieux (Liquueur de BOUDIN).

e) TRAITEMENT DE LA SCLÉROSE EN PLAQUES

Les injections intraveineuses de salicylate de soude ont été préconisées pour le traitement de la sclérose en plaques par C. FOIX, M. LÉVY et CHAVANY (87). Leur technique est la suivante : une injection quotidienne de 0 gr. 50 de salicylate avec la solution glucosée de R. BÉNARD, cessation du traitement pendant dix jours. On pratique ainsi 4 séries de 20 injections, avec un repos intercalaire de dix jours. Les séries suivantes seront espacées suivant l'évolution de la maladie. On reprend le rythme initial des injections dès l'apparition d'une nouvelle poussée évolutive.

Cet emploi du salicylate de soude dans la sclérose en plaques est à rapprocher du fait que cette maladie a été considérée par BÉRIEL comme le reliquat d'une encéphalite épidémique à forme basse alors que le parkinsonisme représente la séquelle des formes hautes. Cela pourrait expliquer d'ailleurs les échecs fréquents de la thérapeutique, la chimiothérapie étant impuissante dans les formes résiduelles et seulement actives sur les formes évolutives.

f) TRAITEMENT DE LA MALADIE DE NICOLAS-FAVRE

C'est par hasard que le Professeur P. CHEVALLIER (89) a été amené à faire du salicylate de soude dans la poradénite inguinale. Chez une malade de 41 ans entrée dans son service pour adénopathie inguinale douloureuse avec *Frei positif* et qui, quelques jours après, fut atteinte d'une arthrite de la hanche d'allure rhumatismale, le salicylate de soude (8 grammes par jour *per os*) amena en trois jours non seulement la disparition

des douleurs articulaires, mais aussi la disparition des douleurs ganglionnaires et la régression de l'adénopathie.

La médication salicylée fut reprise avec succès dans d'autres cas de maladie de NICOLAS-FAVRE et KLEINBERG (253) dans sa thèse de 1934, publia les observations de 10 malades traités par le salicylate de soude en injections intraveineuses à la dose de 0 gr. 50 à 1 gramme par jour. Il conclut que le salicylate provoque une diminution notable et progressive des adénopathies inguinales et la disparition rapide des douleurs. Mais suivant la règle déjà observée dans les affections précédentes, ce médicament agit seulement sur les poussées évolutives et fluctuantes de la maladie, son action est minime ou nulle sur les lésions constructives fibreuses et les rétrécissements du rectum. Seuls, quelques auteurs étrangers et en France HILLEMANT ont rapporté quelques cas où le salicylate intraveineux aurait apporté une nette amélioration dans la localisation rectale de la maladie.

DES ROSEAUX (143) a rapporté 7 cas de poradénite typique à Frei positif qui furent guéris en douze jours après avoir reçu une dose totale de 12 à 40 grammes de salicylate intraveineux. De l'avis de ses confrères européens et annamites qui, à Saïgon, ont l'expérience de la poradénite puisqu'ils en observent des centaines de cas par an, le salicylate de soude et le sulfate de cuivre ammoniacal sont les médicaments qui donnent les résultats les plus constants.

g) TRAITEMENT DU RHUMATISME ARTICULAIRE AIGU

C'est là l'indication majeure du salicylate de soude qui a pu être considéré par un grand nombre d'auteurs comme le remède spécifique de cette affection. Depuis 1877 où Germain SÉE (417) a substitué le salicylate de soude à l'acide salicylique de STRICKER pour la cure du R. A. A., ce médicament a guéri nombre de rhumatisants. Sous son influence, la fièvre cède rapidement, les douleurs et le gonflement articulaire disparaissent.

Les complications viscérales de la maladie sont généralement

plus résistantes et demandent des doses plus élevées et continuées pendant longtemps. Pour les formes résistantes, l'association d'autres médicaments comme le soufre, l'iode est utile. Bien entendu, il ne faut pas espérer du salicylate, une action efficace sur les lésions anciennes constituées.

1. CONDUITE DU TRAITEMENT. — Un grand principe domine la conduite du traitement. Dans cette maladie générale d'allure septicémique, à localisations multiples, à évolution insidieuse et prolongée, à rechutes fréquentes, *il faut frapper tôt, fort et longtemps*. Le traitement sera calqué sur celui de la syphilis, du paludisme ou de la dysenterie amibienne. Il comportera un traitement d'attaque, à hautes doses, un traitement d'entretien à doses décroissantes et prolongé et un traitement de consolidation.

a) **Traitement d'attaque.** — Si les doses modérées usuelles suffisent dans les cas moyens, il faut le plus souvent, pour obtenir le résultat cherché, arriver aux limites de la tolérance générale. Il est d'ailleurs difficile de prévoir exactement comment un rhumatisme réagira au salicylate, ni comment le médicament sera supporté. Il faut tâter la susceptibilité du malade et augmenter ensuite les doses.

H. GRENET (196) commence d'ordinaire par le chiffre moyen de 6 à 8 grammes qu'il élève ensuite rapidement en observant les réactions du malade. Lorsque la médication n'est pas bien tolérée, il l'interrompt pendant trois ou quatre jours pour la reprendre ensuite aux mêmes doses, souvent mieux acceptées par la suite. Chez l'enfant le même auteur ne s'en tient plus aux 0 gr. 50 par année d'âge, et n'hésite pas à donner 6 à 8 grammes à un sujet de 6 à 10 ans. Il lui est arrivé souvent de prescrire 10 à 12 grammes sans aucun trouble et pendant longtemps chez des enfants de moins de 10 ans. D'ailleurs, MORQUIO conseillait, dès 1916, un gramme par jour et par année d'âge jusqu'à disparition des symptômes et pendant une longue période de consolidation, des doses de 0 gr. 50 p. a. a.

Chez l'adulte, DANIELOPOLU (115) préconisait des doses massives et prolongées atteignant jusqu'à 20 grammes par jour et même 25 à 30 grammes (116) associées à une dose double de

bicarbonate de soude. Ce traitement donne d'excellents résultats, jusqu'à la rétrocession de lésions en évolution. PILOD donne d'emblée 18 à 25 grammes par jour et ces hautes doses administrées systématiquement à des centaines de jeunes soldats ont permis d'obtenir de remarquables succès au point de vue de la prophylaxie des endocardites, sans aucun accident toxique. WEISSENBACH prescrit en grammes le tiers du nombre de kilogrammes que pèse le malade. Ainsi les doses du Codex (maximum 2 grammes par dose, 12 grammes par vingt-quatre heures) sont largement dépassées par de nombreux auteurs : LEES, 30 grammes, KRAUSE 10 à 24 grammes, CAUSSADE 14 à 16 grammes, RIEUX, ZOELLER 15 à 25 grammes, KEERS-MACKERS 22 à 30 grammes, BEZANÇON 8 à 16 grammes.

Ce traitement d'attaque doit être poursuivi jusqu'à la disparition des phénomènes généraux et locaux.

HERRERA RAMOS (227) conseille à cette première période d'utiliser en les alternant dans le temps les trois voies d'administration afin d'obtenir une action plus rapide et le maximum de tolérance locale. Par exemple pour un adulte de 70 à 80 kgr., il donne de 12 à 23 grammes de salicylate par jour et même plus dont 8 à 10 grammes par la bouche, 3 à 10 grammes par voie rectale et 1 à 3 grammes par voie veineuse.

La dose doit être répartie aussi régulièrement que possible au cours des vingt-quatre heures pour maintenir le taux d'imprégnation salicylée de l'organisme.

En combinant les trois voies orale, rectale et intraveineuse, HERRERA RAMOS donne par exemple à un adulte atteint de R. A. A. avec légère atteinte cardiaque, 19 grammes par jour de salicylate répartis comme suit : par la bouche, 1 gramme toutes les deux heures de 7 heures à 23 heures (total de 9 gr.), deux lavements de 3 grammes chacun l'un à 8 heures ou 10 h. et l'autre à 16 ou 18 heures (soit 6 grammes par voie rectale), enfin deux injections intraveineuses de 1 gramme chacune, l'une vers 11 heures, l'autre vers 21 heures. Rappelons la nécessité de réveiller le malade pour les prises nocturnes du médicament, toute prise omise devant être reportée avec la suivante. Cependant, le goutte à goutte rectal et les badiageonnages locaux au salicylate de méthyle ou à ses succédanés

pourront permettre l'absorption nocturne du médicament sans déranger le malade.

D'autre part, dans les cas graves et compliqués de lésions cardiaques, il est utile de renforcer l'action thérapeutique du salicylate par l'association d'autres médicaments : le *soufre colloïdal* préconisé par LOEPER, VAHRAM, MARCHAL, l'*or colloïdal* (GRENET), l'*iode*, l'*extrait thyroïdien*. Certains malades peuvent être justiciables de la *tuberculinothérapie* à grandes dilutions. D'après MARCHAL (317), l'adjonction de soufre permet de diminuer notablement les doses de salicylate. L'expérimentation sur le lapin a montré que le soufre hâte et augmente la fixation du salicylate par le tissu cardiaque surtout si à l'action chimique du soufre s'ajoute l'action biologique d'un léger choc. D'après PARIS (358 *bis*), cette fixation est augmentée par le glucose (administré par la bouche ou en injections), par les mélanges à type « polysalicylates » et diminuée par le bicarbonate de soude.

A cette thérapeutique conjuguée, il faut associer des *stimulants hépatiques*, un *régime mixte riche en hydrates de carbone et en vitamines*, le malade étant par ailleurs maintenu au repos au lit. On traitera s'il y a lieu, les lésions dentaires ou amygdaliennes, portes d'entrées possibles suivant certains, du virus rhumatismal. Pendant cette période d'administration de hautes doses, il faut surveiller attentivement la fonction rénale, l'apparition des signes précurseurs de l'acidose. Dès l'apparition du tableau toxique, associer l'insulino-glycothérapie au traitement.

b) *Traitement de consolidation*. — Les hautes doses, au début, font rapidement céder les signes généraux et locaux. En général, en quelques jours la fièvre tombe, les jointures deviennent souples et indolores, le sommeil revient, les sueurs s'arrêtent, la polyurie apparaît.

Cependant, *le traitement ne doit pas être interrompu à ce moment*. La quantité de salicylate est progressivement diminuée de 1 gramme par jour. Mais une dose quotidienne de 2 à 10 gr. sera continuée pendant une période de temps variable d'au moins trois semaines et que certains auteurs considèrent comme ne devant pas être inférieure à trois mois.

Cette première cure doit maintenir le malade constamment sous l'action du médicament. C'est le seul moyen d'éviter les

rechutes et les complications cardiaques sournoises qui s'installent à bas bruit chez bien des convalescents.

Au cours de cette cure de consolidation, il peut être bon d'associer l'iode au traitement salicylé.

c) *Traitement d'entretien ou de protection.* — Comme pour la syphilis, il n'y a pas de critérium de guérison de la maladie rhumatismale. Il est donc nécessaire, surtout après une crise sévère, de soumettre périodiquement le malade à l'action du médicament, et plus spécialement durant les périodes habituelles de poussées rhumatismales ou à l'apparition de quelques localisations inflammatoires qui sont à l'origine de l'infection rhumatismale et plus spécialement des *angines*. *On fera ainsi de petites cures salicylées périodiques pendant trois à quatre ans, mensuelles d'abord, trimestrielles ensuite et semestrielles la dernière année.* Pendant les six premiers mois, on donnera par exemple 1 gramme par jour une semaine sur deux, pendant les six mois suivants 1 gramme par jour pendant les dix premiers jours de chaque mois. On évitera ainsi, si le malade a la persévérance de s'y astreindre, les rechutes toujours possibles.

En raison du rôle joué par le streptocoque dans la maladie rhumatismale, sinon comme agent causal, du moins comme germe associé, certains auteurs pratiquent pour leurs rhumatisants la vaccination mixte antistreptococcique tous les six ou huit mois. Remarquons à ce sujet que les essais de traitement par les dérivés sulfamidés (DUCKETT) (152) ont été infructueux. Ces échecs semblent confirmer l'opinion que les injections vaccinales précédentes n'agiraient que par choc et non spécifiquement.

3. — CONTRE-INDICATIONS DE LA MÉDICATION SALICYLÉE

Nous excluons de ce chapitre les phénomènes d'intolérance locale ou générale. Ils peuvent être facilement évités ou atténués par des modifications dans l'administration du médicament. Enfin, nous avons donné plus haut les moyens de prévenir et de soigner les troubles d'acidose provoqués par le traitement.

Cependant, il est des états ou des affections antérieurs au traitement qui contre-indiquent la médication salicylée.

a) LES TARES RÉNALES OU HÉPATIQUES

Le salicylate s'éliminant essentiellement par l'urine, le bon fonctionnement du rein est indispensable pour éviter l'accumulation du médicament. Celui-ci pouvant avoir sur cet organe une action congestionnante et irritante, une néphrite chronique antérieure au rhumatisme est donc une contre-indication formelle. Encore faut-il vérifier l'insuffisance fonctionnelle par un dosage d'urée sanguine et une épreuve d'élimination. Des malades ont pu bénéficier du traitement salicylé malgré une néphrite postscarlatineuse parce que les épreuves fonctionnelles avaient été satisfaisantes. Si la néphrite est récente et sous la dépendance du rhumatisme lui-même, elle commande au contraire le traitement salicylé et guérit sous son influence.

On ne refusera donc pas systématiquement le salicylate à tout malade présentant de l'albumine ou des cylindres dans ses urines. L'albuminurie sans complication rénale est d'ailleurs assez fréquente au cours d'une attaque rhumatismale [DE SAINT-GERMAIN (144)] et peut disparaître sous l'influence de la médication salicylée [(CAUSSADE et CHARPY (78), GILBERT, COURY et BÉNARD (183))].

Quand il y a une tare hépatique la médication salicylée risque d'entraîner la dégénérescence graisseuse de l'organe telle qu'on l'a constatée dans les quelques cas mortels : il faut donc renoncer au salicylate.

Dans tous les cas il est utile de stimuler le foie, plus particulièrement vulnérable lorsque la stase hépatique intervient. Aussi LUTEMBACHER (310) a-t-il insisté « sur la nécessité chez les rhumatisants en asystolie de réduire la stase hépatique par un traitement préalable par l'ouabaïne ou la digitaline et de ne recourir au salicylate qu'au moment où le foie a repris son volume normal. Dans les cas où l'insuffisance cardiaque est elle-même fonction de la myocardite rhumatismale, il est nécessaire cependant d'utiliser le salicylate avant la disparition complète de la stase ».

b) COMPLICATIONS CARDIAQUES

Les cardiopathies rhumatismales doivent être traitées par les salicylates comme les arthropathies de même nature ; elles exigent même au contraire des doses plus élevées et une cure plus prolongée.

Nous avons dit que le salicylate n'avait pas sur le cœur l'action dépressive qu'on lui avait prêtée, tout au moins aux doses thérapeutiques. Il est cependant prudent, au cours du traitement d'attaque intensif, de prévoir l'emploi de toni-cardiaques. C'est seulement chez les rhumatisants porteurs de lésions cardiaques anciennes et importantes sur lesquelles le salicylate est sans effet qu'il pourrait être indiqué de s'abstenir de la médication salicylée.

c) COMPLICATIONS CÉRÉBRALES

On a conseillé, en raison de son action sur le système nerveux, de renoncer au salicylate dans tous les cas où l'on redoute l'imminence d'un rhumatisme cérébral. Mais TARDIEU et CARTEAUD (439) ont montré l'efficacité du salicylate de soude en injection intraveineuse dans ces formes et LHERMITTE (294) voit dans cette action favorable un argument pour considérer le rhumatisme cérébral « plutôt comme le résultat de l'extension au névraxe du virus encore inconnu du R. A. A. qu'à la traduction d'une réaction allergique ».

d) GROSSESSE

Le salicylate de soude à haute dose est contre-indiqué dans la grossesse en raison de ses possibilités hémorragipares et abortives. [(OLTRAMARE (351), BALETTE (18 *bis*)).

4. — LE PROBLÈME DE LA SPÉCIFICITÉ DU SALICYLATE DE SOUDE DANS LE RHUMATISME ARTICULAIRE AIGU

Le salicylate de soude est resté depuis son utilisation par Germain SÉE le meilleur remède du R. A. A. où son action est généralement considérée comme spécifique.

En faveur de cette spécificité sont les résultats rapides et parfois surprenants de cette substance, non seulement sur la douleur, la fluxion articulaire et la fièvre, mais aussi sur les complications viscérales qui cèdent de la même façon. Ainsi, dans les péricardites sèches ou sérofibrineuses où les troubles régressent rapidement, il ne saurait s'agir d'une simple action symptomatique puisque le salicylate reste sans effet sur les péricardites sèches ou sérofibrineuses non rhumatismales. Il en est de même des endocardites et des myocardites (en dehors des lésions constituées) ou des complications pleuro-pulmonaires qui cèdent au traitement salicylé quand celui-ci est correctement appliqué.

Mais l'action spécifique du salicylate sur le R. A. A. a échappé jusqu'ici à toute démonstration expérimentale et il en sera ainsi tant que la cause de la maladie nous restera cachée. L'étiologie de cette affection est encore très discutée. La maladie de BOULLAUD se comporte comme une maladie infectieuse à forme septicémique. L'origine streptococcique ou tuberculeuse, suspectée par quelques auteurs, n'a pu être démontrée. Il semble qu'il s'agisse d'un virus filtrant et que les germes fréquemment signalés, en particulier le streptocoque hémolytique, ne soient que des microbes de sortie, comme le bacille de PFEIFFER dans la grippe ou le spirochète de NOGUCHI dans la fièvre jaune.

Mais des conceptions récentes tendent à apparenter le R. A. A. aux manifestations allergiques et l'interprètent comme une anaphylaxie des séreuses sensibilisées antérieurement par différentes toxines microbiennes. Dans cette hypothèse, les facteurs étiologiques du R. A. A. seraient multiples, ce qui enlèverait au salicylate tout caractère trop étroitement spécifique.

Les arguments qui sont invoqués contre la spécificité du salicylate et en particulier contre la valeur diagnostique du traitement d'épreuve, sont essentiellement d'une part, ses insuccès dans un certain nombre de cas avérés de R. A. A. et d'autre part, son efficacité dans des infections étrangères à la maladie rhumatismale.

Ces deux groupes de faits méritent d'être examinés avec quelques détails.

1° LES ÉCHECS DE LA MÉDICATION SALICYLÉE

Les échecs du salicylate dans la maladie de BOUILLAUD ont été maintes fois signalés dans la littérature. Beaucoup d'entre eux s'expliquent par l'insuffisance du traitement. Nous avons déjà répété qu'une des conditions primordiales d'efficacité était de *frapper tôt, fort et longtemps*. Dès le début de la médication salicylée s'est posée la question des doses, et très tôt s'est imposée la nécessité de les augmenter quand l'affection était tenace. Tel cas qui résistait à une dose de 15 grammes par jour, cédaient comme par enchantement à 17 ou 18 grammes. Parfois, il suffit, sans augmenter la dose totale, d'utiliser la voie veineuse. GAZEAU (179) cite un cas où 8 grammes de salicylate de soude par jour, administrés par la bouche pendant trois semaines, n'ont guère modifié ni la température, ni les arthrites. Il suffit d'injecter 2 grammes *par voie intraveineuse* et de donner 6 grammes *per os* pour voir disparaître rapidement l'arthrite et la température. Ce sont les auteurs partisans des hautes doses qui obtiennent de beaux succès tant en ce qui concerne les résultats immédiats que la prévention des complications. On n'a le droit de dire que le traitement n'a été intense que si l'on est allé jusqu'aux limites de la tolérance. C'est là une constatation banale en thérapeutique. Telle cardiopathie qui ne répond plus à la dose classique de 50 gouttes de digitaline, cède parfaitement à 80 gouttes ou à 100 gouttes. La spartéine doit souvent, pour être efficace, se prescrire à des doses doubles ou triples de celles indiquées par le Codex ; et le fer peut faire merveille dans certaines anémies hypochromes *lorsqu'on l'emploie à doses massives* (CHEVALLIER).

Dans sa thèse sur la salicylo-résistance R. SICARD (422), publie 13 observations où la tuméfaction articulaire, les douleurs ou la température ont persisté ou réapparu malgré un traitement salicylé intensif dont les doses variaient de 4 à 8, 10 et même 12 grammes par jour. On peut objecter que ces doses étaient souvent loin d'atteindre celles qui ont été préconisées sous le vocable de traitement intensif, car il s'agissait d'adultes qui pour la plupart auraient pu tolérer une quantité bien supérieure de médicament.

D'ailleurs, dans l'une de ces observations où l'état général s'était aggravé malgré un traitement salicylé aux doses de 8 gr. pendant sept jours, l'administration de 14 grammes de salicylate en quatre heures faisait tomber la fièvre et dégageait les articulations.

Très impressionnante aussi est l'histoire rapportée par GRENET (196) d'une fillette atteinte d'une endopéricardite avec pleurésie purulente qui évolua pendant un an malgré des doses de 8 à 10 grammes de salicylate et qui fut subitement transformée et guérie le jour où l'on administra les doses à la limite de la tolérance : démonstration presque expérimentale puisqu'à plusieurs reprises, on vit l'aggravation se reproduire dès que, à cause d'un début d'intolérance, on abaissait légèrement la dose, et tout rentrer dans l'ordre dès qu'on atteignait une quantité difficilement supportée.

Il est surtout reproché au salicylate de ne pas abréger la durée des crises, de ne pas empêcher les rechutes, et de se montrer insuffisant sur la localisation la plus grave et la plus fréquente de la maladie rhumatismale, à savoir sur les cardiopathies. Les statistiques rapportées par J. L. MILLER (330), dont nous extrayons les suivantes, opposent bien l'efficacité du salicylate sur les poussées fluxionnaires à son impuissance contre l'évolution de la maladie.

a) Les résultats ci-après montrent *l'action analgésique nette du salicylate* que lui reconnaissent ses détracteurs anglo-américains.

AUTEURS

DURÉE MOYENNE
DES DOULEURS

RIEHLER (1886)	638 cas traités par salicylate	jours 5,1
	425 cas sans salicylate	9,8
PRIBAN (1899)	541 cas avec salicylate	6,5
	354 cas sans salicylate	10,4
REISZ	79 cas avec salicylate	5
	124 cas sans salicylate	21

Ainsi la durée moyenne de la période douloureuse inflammatoire est réduite de moitié par le salicylate.

b) Les chiffres ci-dessous, extraits pour la plupart de la statistique de J. L. MILLER, indiquent *la durée d'hospitalisation des malades* :

AUTEURS	MALADES TRAITÉS PAR LE SALICYLATE		MALADES NON TRAITÉS PAR LE SALICYLATE	
	Nombre de cas	Jours	Nombre de cas	Jours
WARNER	342	34,9	387	36,2
BADT	158	36	156	34,5
PUTNAM	455	32,9	353	32,8
H. HILL	38	34	16	33
FINLEY et LUCAS . . .	60	29,7	98	29,4
OWEN	156	23	79	26
RUSSEL	55	38	35	39
MASTER et ROMANOFF. (1932)	33	42	30	46

Il en résulte que la salicylothérapie n'a pas abrégé la durée de la crise rhumatismale. D'autre part, elle n'aurait empêché ni les rechutes, ni les complications viscérales.

Les deux groupes de malades de MASTER et ROMANOFF (322) n'ont pas présenté de différences importantes quant à l'évolution de leur affection ; avec ou sans salicylate, il y eut atteinte du myocarde dans 100 p. 100 des cas. DE GRAEF, PARENT, ZITZON et WHYCKOFF (193) rapportent que sur une série de 41 rhumatisants aigus, traités uniquement par le repos et la

codéine, la durée de la maladie et sa gravité furent les mêmes que chez les malades soumis au traitement salicylé.

Ces constatations rejoignent celles de POYNTON et PAINE (373) pour lesquels « entre 10 cas traités par le salicylate et 10 cas traités par les simples alcalins, il n'y a pas de différence d'évolution ».

Nous retrouvons le même scepticisme chez M. B. RAY (383) qui s'en tient à des pratiques d'hygiène « jusqu'à ce qu'un remède spécifique ait été découvert ».

Tout récemment, à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, C. LIAN et FAQUET (295), tout en reconnaissant que le *salicylate de soude était actuellement le meilleur remède du R. A. A.*, souhaitaient « que de nouvelles recherches enrichissent la thérapeutique d'un médicament plus efficace, susceptible de s'opposer au terrible fléau des cardiopathies rhumatismales ».

D'après ces auteurs, « la fréquence de ces dernières ne semble pas avoir beaucoup diminué depuis la salicylothérapie systématique même intensive et la mortalité est encore très élevée chez l'enfant comme le montre la statistique récente de GRENET ».

Ce réquisitoire doit-il aboutir à la condamnation du salicylate de soude et à son abandon pour le traitement de la maladie rhumatismale ? Nous ne le pensons pas.

Les statistiques précédentes ont le grand mérite de mettre en garde le malade et le médecin contre l'illusion trompeuse que peut leur donner la cessation rapide des douleurs, des fluxions et de la fièvre sous l'influence du traitement salicylé. Trop de rhumatisants qu'il ont interprétée comme signe de guérison ont interrompu à ce moment leur traitement. Il faut éviter la politique de l'autruche, et les plus chauds partisans du salicylate reconnaissent loyalement l'insuffisance de la salicylothérapie dans les cardiopathies rhumatismales pour lesquels ils ont recherché des adjuvants. C'est ainsi que le Prof. CARNOT (71) s'exprimait en 1934 :

« Le salicylate de soude est un remarquable médicament qui a changé du tout au tout l'évolution du R. A. A. ; mais son action est parfois un peu faible et insuffisante, surtout dans les cas

d'endocardite. C'est, si l'on me permet cette comparaison, une pompe à incendie qui n'envoie l'eau qu'au troisième étage, alors que parfois le feu a gagné le quatrième. »

Les précédentes statistiques sont donc précieuses en ce qu'elles peuvent calmer un engouement exagéré pour un médicament qui a pu faire merveille en certains cas. Nous assistons trop souvent en thérapeutique à ces succès aussi brillants qu'éphémères de nouveaux produits dont on ne publie que les succès, en maintenant dans l'ombre et les multiples échecs et les incidents ou accidents qu'ils provoquent.

Le salicylate a subi l'épreuve du temps. Il a gardé une place de choix plus d'un demi-siècle après son introduction dans la thérapeutique du R. A. A. On discutera sa spécificité tant que restera méconnue l'étiologie de la maladie rhumatismale, car en face des statistiques accablantes et des opinions sceptiques, des résultats non moins convaincants plaident en faveur d'une efficacité certaine.

C. B. LEECH (283) comparant deux groupes d'enfants atteints de lésions cardiaques rhumatismales non évolutives a constaté un effet nettement favorable du traitement salicylé.

G. PERRY (363) observe de même une diminution notable du pourcentage des rechutes chez les enfants traités. ANDRIEU (8) a montré que depuis l'utilisation systématique du salicylate de soude la mortalité était tombée dans l'armée française de 0,10 p. 1.000 (1871) à 0,02 et au-dessous depuis 1910.

De nombreux auteurs ont signalé des guérisons de cardiopathies rhumatismales sous l'influence d'un traitement salicylé précoce et intensif. La disparition des péricardites est trop banale pour y insister, même lorsqu'elles s'accompagnent de pleurésie et de médiastinite. Les lésions endocardiques sont influencées de même. MORQUIO (332), une des autorités en rhumatisme infantile de l'Amérique latine a soutenu à maintes reprises la possibilité de régression des lésions valvulaires. Et la littérature nous offre de nombreux cas de disparition de souffles nettement constitués : GIROUX et KERVAREC (186), CAUSSADE (77), MARCHAL (318), PAILLOUX (354), HERRERA RAMOS (227).

Par ailleurs, la myocardite rhumatismale peut bénéficier

aussi du traitement salicylé. Les observations d'ÉTIENNE, de PICARD, PERRIN et CHARBONNEL, d'EL CHÉRIF démontrent son incontestable activité. Pour TOURNAIRE, BRET et EL CHÉRIF (444 bis), « à côté de cas malheureux, combien de myocardites ont guéri grâce au salicylate de soude » ; ces auteurs citent l'exemple d'un enfant de 14 ans « vu pour la première fois en pleine asystolie fébrile et rebelle à la digitaline, qui guérit rapidement en quelques jours, après l'institution d'une cure salicylée ».

Quant aux échecs, ils peuvent trouver leur cause, en dehors d'une mauvaise conduite du traitement, en partie à des complications engendrées par des germes sur lesquels le salicylate est sans action. Il n'est pas rarissime en effet, qu'une forme évolutive de rhumatisme s'intrique avec une localisation streptococcique sur l'endocarde.

GAZEAU (179) cite le cas d'un porteur d'insuffisance mitrale rhumatismale qui faisait de la température à grandes oscillations sur laquelle le salicylate était sans effet. L'apparition d'un petit nodule d'OSLER au niveau du pouce vint confirmer le diagnostic d'endocardite maligne, malgré les résultats négatifs de plusieurs hémocultures.

Plus récemment DEBRÉ, THIEFFRY et MORET (128) ont signalé le cas d'une enfant qui, au cours d'une maladie de BOUILLAUD avec endomyocardite sévère, évoluant par poussées, a présenté un ganglion de la fosse sus-épineuse pris pour un nodule de MEYNET dont l'ensemencement a donné du *streptocoque viridans*.

Pour certains auteurs, le rhumatisme favoriserait les localisations septiques sur l'endocarde, non seulement par ses lésions cicatricielles, mais par le jeu de ses toxines et des réactions conjonctivo-vasculaires récentes provoquées par le virus rhumatismal. VANNI a montré que pour déterminer une endocardite avec certains streptocoques, on devait injecter simultanément à l'animal du sang de rhumatisant en période fébrile.

ACUNA et COTUNOS (461) ont remarqué que le processus infectieux secondaire apparaissait quelquefois très peu de temps après une crise de rhumatisme d'où l'importance d'un traitement salicylé précoce. Comme l'indique LUTEMBACHER, c'est seulement lorsqu'on a eu l'avantage d'intervenir dès la pre-

mière agression et qu'on a poursuivi sans relâche pendant des mois et même des années le traitement salicylé, qu'on a des chances de stériliser l'organisme.

D'ailleurs, toute spécificité étroite est une cause d'échecs fréquents. Tel est le cas des sérums monovalents impuissants devant les associations microbiennes. Le même problème se pose en chimiothérapie. La *quinine* pourtant spécifique du paludisme est efficace vis-à-vis des schizontes de la tierce maligne, mais sans effets sur ses gamètes !

La multiplicité des germes en cause peut donc à la fois expliquer les échecs d'une médication spécifique et justifier les associations médicamenteuses alors indispensables.

Enfin, l'on sait l'importance pour le succès de tout traitement spécifique de la *précocité* du traitement et de son *intensité*.

On connaît aussi la possibilité de formes résistantes, parfois déterminées par un traitement trop timide. Le mercure à ses débuts a donné aux syphiligraphes des guérisons retentissantes. Des formes qui lui résistaient ont cédé facilement au bismuth et à l'arsenic qui ont connu à leur tour des échecs.

La maladie de BOUILLAUD demande aussi des doses *élevées* et *prolongées* et présente des formes incontestablement salicylo-résistantes, mais ces cas ne peuvent exclure le salicylate de soude des médicaments spécifiques « *si l'on n'exige pas plus de lui que des arsenicaux dans la syphilis ou de la quinine dans le paludisme* » et si l'on admet que « *spécificité ne veut pas dire réussite rapide assurée* ».

b) ACTION DU SALICYLATE DE SOUDE EN DEHORS DU RHUMATISME

L'action antipyrétique et antiinfectieuse du salicylate de soude déborde largement le cadre de la maladie de BOUILLAUD. LIAN et FAQUET (295) rapportaient récemment le cas de deux malades atteintes de cancers pelviens et dont la fièvre cédait rapidement au salicylate pour reparaître dès que le médicament était supprimé.

C'est là un fait classique qui incite à conclure prudemment d'un traitement d'épreuve. Il ne saurait constituer un argument d'importance contre la spécificité de la drogue. En effet,

la plupart des médicaments spécifiques ne voient pas leur action limitée à une seule affection, ni même à une seule catégorie de germes. La quinine n'est-elle pas utilisée comme antipyrétique et antiinfectieux en dehors du paludisme dans nombre de maladies en particulier dans la grippe. Elle fut même prescrite dans le R. A. A. avant le salicylate de soude.

Le *novarsénobenzol* ne limite pas ses succès aux affections où le tréponème et autres spirochètes sont en cause. MILIAN (329) ne vient-il pas de nous annoncer la guérison véritablement foudroyante d'un anthrax avec de faibles doses de ce produit. Ces deux médicaments n'en restent pas moins spécifiques, l'un du paludisme, l'autre de la syphilis.

En résumé, *le salicylate de soude est incontestablement le médicament de choix des poussées inflammatoires de la maladie rhumatismale. Son action est plus discutée sur les complications cardiaques et l'évolution de la maladie où il compte cependant des succès indéniables. Elle est nulle sur les séquelles de l'affection.*

Même réduite à son action sur les poussées fluxionnaires, la part du salicylate de soude resterait encore belle dans la thérapeutique de la maladie de BOUILLAUD. Mais jusqu'à la découverte de l'étiologie de cette affection qui seule permettra une vérification expérimentale et un jugement définitif, il nous paraît pouvoir prétendre encore au titre de médicament spécifique. Son succès dépendant étroitement de son mode d'emploi, ses défaillances ne doivent être considérées comme des échecs qu'avec la certitude d'un traitement correct, à savoir :

a) **TRAITEMENT PRÉCOCE.** — Cette condition se heurte d'abord à notre méconnaissance de l'étiologie rhumatismale. Le praticien appelé auprès d'un rhumatisant se trouve souvent en présence d'une récidive ou d'une première atteinte évoluant déjà depuis un temps plus ou moins long, mal précisé par le malade lui-même ;

b) **TRAITEMENT INTENSIF** dont les doses ne connaissent de limite que celles de la tolérance du malade. Celle-ci peut être considérablement reculée par les précautions ou les artifices qui ont été indiqués précédemment.

c) **TRAITEMENT PROLONGÉ.** — Le traitement calqué sur celui de la syphilis doit s'étendre sur des mois et même des années. De cette condition dépend l'avenir du malade. Elle implique évidemment la compréhension et la persévérance de celui-ci. Au médecin de l'éduquer et de le convaincre.

D'autre part, dans les formes sévères et résistantes, il faut employer les adjuvants qui peuvent réactiver le médicament. Enfin, on ne manquera pas de modifier le terrain sur lequel évolue la maladie et qui peut lui donner une gravité plus grande. Un anthrax, chez un diabétique, ne saurait guérir par la seule thérapeutique antistaphylococcique si on ne traite pas en même temps l'état morbide favorisant. C'est ainsi que certains rhumatisants à terrain bacillaire bénéficieront de la tuberculinothérapie.

5. — MODE D'ACTION THÉRAPEUTIQUE DU SALICYLATE DE SOUDE

Le mode d'action thérapeutique du salicylate de soude en général et dans le R. A. A. en particulier, a été diversement interprété.

Pour certains, ce médicament a une action purement symptomatique en rapport avec son efficacité particulière sur les processus inflammatoires. Germain SÉE (417) et POUCHET (371) n'accordaient au salicylate qu'une action locale sur « la douleur et la fluxion articulaire ».

Pour d'autres, c'est un antithermique général agissant à ce titre sur les centres thermorégulateurs, diencéphaliques et bulbaires.

Enfin, l'hypothèse du salicylate antitoxique et antiseptique explique à la fois son action générale et spécifique.

Examinons plus en détails quelques-unes de ces conceptions.

a) LE SALICYLATE MÉDICAMENT ANTIFLUXIONNAIRE

Cette action symptomatique sur l'inflammation a été diversement expliquée :

1° **PAR ACTION INHIBITRICE CELLULAIRE.** — Certains auteurs comme POUCHET (371) ont adopté l'hypothèse de BINZ qui

admet la libération d'acide salicylique dans le sang veineux sous l'influence du gaz carbonique. Cette libération serait possible au niveau des tissus inflammés, car la teneur du sang en CO_2 y serait, d'après EWALD, trois à quatre fois plus élevée que normalement. L'acide salicylique libéré, réagissant sur le protoplasme cellulaire, provoquerait une diminution d'activité d'où tarissement des sécrétions, du processus inflammatoire, et du même coup *sédation de la douleur et modération de la température*.

Nous avons vu plus haut que la libération d'acide salicylique dans le sang veineux était extrêmement faible en raison du pH trop élevé du milieu sanguin.

2° PAR ACTION VASO-MOTRICE. — GIFFORD (182), adoptant la théorie d'OLTRAMARE (351), invoque une déplétion des vaisseaux engorgés par suite de la vaso-dilatation générale due au médicament.

HANZLIK attribue aussi l'efficacité du salicylate à ses effets favorables sur la circulation. Ce médicament augmenterait la perméabilité des vaisseaux et peut-être même des tissus articulaires ce qui, en modifiant l'irrigation sanguine des régions enflammées, faciliterait l'élimination des toxines et des produits inflammatoires.

b) LE SALICYLATE MÉDICAMENT ANTITOXIQUE ET ANTISEPTIQUE

Nous avons vu, d'après les expériences de GAROFEANU et IOAN (177) et surtout celles de VINCENT (455), que le salicylate avait une action antiseptique et un pouvoir cryptotoxique remarquables. Ces propriétés peuvent expliquer les effets favorables du salicylate dans les maladies infectieuses où il est utilisé. Elles permettraient de considérer ces effets comme le résultat d'une action étiotrope et non plus seulement symptomatique. Elle appuierait en particulier la thèse de la spécificité du salicylate dans la maladie rhumatismale. La sédation des phénomènes douloureux et inflammatoires, le retour de la température à la normale seraient la conséquence de la neutralisation des toxines. La guérison serait obtenue par suite de

l'affaiblissement des agents pathogènes contre lequel l'organisme peut alors lutter plus efficacement. D'ailleurs les agents chimiothérapiques, en général, agissent directement sur les germes plutôt qu'en stimulant la défense de l'organisme. L'état réfractaire qu'ils créent chez l'animal est en rapport avec leur concentration dans le sang ; il disparaît dès que le produit est éliminé, l'animal redevenant alors aussi sensible à l'infection qu'un sujet neuf.

Cette hypothèse paraît se heurter au fait que le salicylate de soude est un antiseptique faible *in vitro*, les concentrations nécessaires pour obtenir une stérilisation étant supérieures aux taux des salicylémies thérapeutiques. Sur une solution de salicylate peu concentrée, 1 p. 1.000 par exemple, les moisissures et les germes banaux se développent facilement.

En réalité, nous savons qu'il n'est pas possible de conclure de l'expérience *in vitro* à l'expérience *in vivo* et par suite à la clinique. Un grand nombre de substances actives sur les infections se montrent *in vitro* impuissantes à empêcher la culture des micro-organismes correspondants. L'iodure de potassium est un des meilleurs médicaments des mycoses et cependant les champignons poussent sur un milieu additionné de cette substance. *In vitro* l'arsénobenzène ne tue pas le tréponème et si la quinine détruit le plasmodium, c'est à des concentrations qui ne sont jamais atteintes *in vivo*, au moins dans le sang.

Or, dans l'organisme, l'action spécifique de ces substances est manifeste, car elles provoquent rapidement la disparition des parasites. Semblable constatation peut être faite avec les dérivés sulfamidés qui, dénués de qualités germicides *in vitro*, exercent une action curative remarquable dans l'organisme vivant.

* * *

En réalité, ces hypothèses ne sont pas exclusives. L'action du salicylate de soude dans les maladies infectieuses où il est employé avec succès est complexe. Elle résulte de l'association de ses propriétés antitoxiques et antiseptiques, de son influence sur la vaso-motricité et la perméabilité vasculaire, de son action sur le métabolisme cellulaire et les centres nerveux.

CONCLUSIONS

1. Quelle que soit la voie d'introduction, le salicylate de soude, éminemment soluble et diffusible, passe rapidement dans la circulation générale. Il est précocement décelable dans les urines, la salive, la bile ; plus tardivement dans le liquide céphalo-rachidien.

2. Dans le sang et les tissus, le salicylate est partiellement *adsorbé* par les protéines avec lesquelles il forme des complexes facilement dissociables. La quantité de substance ainsi fixée est fonction du taux du salicylate libre dans le milieu circulant.

3. La répartition du salicylate entre plasma et hématies dépend du taux des albumines plasmatiques et globulaires et de la perméabilité de la membrane globulaire. Le rapport salicylé érythroplasmatique varie entre 0,43 et 0,60, dans des limites très voisines du rapport chloré correspondant.

4. Le foie et le poumon fixent une importante proportion du salicylate qui leur est apporté par la circulation. Cette action régulatrice du foie entraîne une salicylémie plus faible après ingestion qu'après administration intraveineuse.

5. Le salicylate se fixe électivement sur les tendons, aponévroses, cartilages et muscles, tissus à localisation habituelle du virus rhumatismal. Cette fixation est augmentée par l'adjonction de glucose, de soufre, par les mélanges à type « poly-salicylates ». Elle est diminuée par le bicarbonate de soude.

6. Le salicylate exerce sur les sécrétions (salivaire, biliaire, rénale), ainsi que sur les fonctions diastasiques, une action d'abord excitatrice, puis inhibitrice.

7. Sous son influence, le taux du métabolisme s'élève considérablement. Cette action, d'origine cellulaire périphérique, se reproduit après injection de eurare, de nicotine, d'atropine, et après décapitation. Elle est empêchée par le cyanure de potassium.

Dans les conditions normales, elle n'entraîne pas une élévation sensible de la température car elle est compensée par une élévation parallèle de la déperdition de chaleur produite par vaso-dilatation périphérique et transpiration intense.

8. Le salicylate produit une hypertension artérielle passagère. Il peut sensibiliser à l'action de l'adrénaline.

Il est surtout vaso-dilatateur par action musculaire. Les congestions et hémorragies viscérales sont parmi les caractères anatomo-pathologiques les plus constants de l'intoxication salicylée.

Les troubles vaso-moteurs qu'il détermine paraissent être à la base des troubles auditifs, visuels et même psychiques qui apparaissent au cours de l'intoxication salicylée, et qui rétrocedent rapidement après cessation de la médication.

9. Aux doses thérapeutiques, le salicylate est sans effet sur le cœur. L'action dépressive n'apparaît qu'avec des concentrations très élevées.

10. L'ion salicylique se fixe par adsorption sur les toxines microbiennes et les rend inactives (propriétés cryptotoxiques de H. VINCENT). Il est nettement antiseptique à hautes doses mais est plus antigénétique qu'antibiotique.

11. Pour une dose déterminée de salicylate, l'adjonction de bicarbonate de soude ou d'alcalin double ou triple le taux de la salicylémie et de l'élimination urinaire. Cette influence s'ajoute à l'action préventive de ces substances sur l'intolérance gastrique et l'acidose toujours possibles au cours du traitement salicylé.

12. L'emploi prolongé et intensif du salicylate peut engendrer des troubles toxiques dont les caractères sont ceux de

l'acido-cétose : dyspnée acyanotique de type KÜSSMAUL, agitation, angoisse suivies d'asthénie, somnolence, et tendance au coma. Ces signes cliniques sont accompagnés de troubles humoraux généralement plus précoces, qu'il faut savoir dépister : forte acidité urinaire et résistance à l'alcalinisation, baisse marquée de la réserve alcaline, apparition de corps cétoniques dans le sang, les urines et l'haleine.

13. Après une période de latence, de défense humorale silencieuse, le trouble peut s'extérioriser tantôt avec les symptômes d'acido-cétose typique ci-dessus décrits, tantôt sous des formes cliniques où prédominera soit l'acidose, soit la cétose.

14. La dose de salicylate qui déclenche les troubles toxiques est variable. Elle dépend essentiellement de l'état humoral et viscéral du malade : masse de réserve des substances tampons du sang, état fonctionnel du foie, des îlots de LANGERHANS, du rein, et peut-être aussi de la sensibilité des centres neuro-végétatifs qui commandent le métabolisme. Seront donc plus particulièrement prédisposés : d'une part, les enfants et les anémiques dont la masse des tampons est plus faible (R. A. hémoglobine), d'autre part, les malades atteints d'insuffisance rénale, hépatique, ou endocrino-pancréatique avérée ou occulte.

15. Les troubles humoraux de l'intoxication salicylée sont une conséquence de l'action du salicylate sur le métabolisme cellulaire en général et sur la cellule hépatique en particulier. Cette substance détermine l'appauvrissement des réserves de glycogène, l'inhibition des phénomènes diastasiques, et engendre un « dyscatabolisme » à prédominance cétosique.

16. Les vomissements fréquents au cours de ces troubles peuvent être dus, soit à une irritation de la muqueuse gastrique par le salicylate (vomissements insulino-résistants), soit à l'intoxication acido-céto-sique (vomissements qui cèdent rapidement à l'insuline). Une influence directe sur le centre bulbaire peut être aussi admise.

17. L'acido-cétose, une fois établie, progresse rapidement et entraîne le malade vers le coma si elle n'est pas traitée précocement.

18. Il est donc nécessaire, au cours de tout traitement salicylé intense, de surveiller la fonction rénale, la R. A. sanguine, l'ammoniurie et l'apparition des corps cétoniques, ces modifications humorales étant les signes précurseurs des symptômes cliniques de l'intoxication.

19. L'insulino-glucothérapie (10 à 20 unités d'insuline par jour + 3 grammes de glucose par unité) fait disparaître complètement le syndrome d'intoxication salicylée en vingt-quatre à quarante-huit heures (HERRERA RAMOS).

Sous son influence, les symptômes cliniques (dyspnée, somnolence, dépression) et les signes humoraux (acétonurie, abaissement de la R. A.) disparaissent sans qu'il soit nécessaire de suspendre ou de diminuer le traitement salicylé.

20. L'emploi de l'insuline associée au glucose se justifie par son action antiaidosique, anticétosique et « normo-métabolisatrice ». L'action cardiotonique de cette association est utile pour contrebalancer l'action dépressive du salicylate soutenue par certains auteurs, et prévenir les défaillances cardiaques d'origine rhumatismale.

21. L'association insuline-glucose à la salicylothérapie bicarbonatée permet un traitement intensif et extensif du R. A. A. sans aucun trouble et avec les meilleurs résultats : traitement d'attaque avec doses quotidiennes de 18 à 22 grammes, cures d'entretien prolongées aux doses journalières de 6 à 10 grammes.

22. La voie buccale reste le principal mode d'administration. Cependant, dans tout traitement intensif et surtout pendant le traitement d'attaque, l'association des trois voies : orale, rectale et intraveineuse, est à recommander.

23. L'injection intraveineuse est la méthode de choix dans le traitement de la chorée rhumatismale et de l'encéphalite

épidémique. Dans les autres cas, elle peut réussir quand l'administration orale ou rectale s'avère 'insuffisante.

Cet avantage peut s'expliquer par la pénétration plus rapide et plus massive du médicament qui échappe partiellement à l'hépatopexie. C'est par conséquent une voie à la fois moins agressive pour le foie et plus active sur les localisations viscérales de la maladie.

24. Comme tous les médicaments spécifiques, le salicylate n'influence que les poussées évolutives de la maladie et reste sans effet sur les lésions organiques constituées. Si les inflammations articulaires, les péricardites, les pleurésies rhumatismales cèdent rapidement au traitement salicylé, les lésions valvulaires ne régressent qu'autant qu'elles correspondent à un stade inflammatoire et congestif.

Il en est de même pour l'encéphalite et les autres maladies infectieuses où le salicylate est indiqué. Seules, céderont les manifestations en relation avec le processus infectieux évolutif, alors que les séquelles ne seront pas modifiées.

25. Précoce et intensif, pour prévenir les lésions graves, le traitement doit être continué longtemps après cessation apparente des accidents, en raison de l'évolution insidieuse de la maladie.

26. Médicament de choix indiscuté de toutes les manifestations de la maladie rhumatismale, le salicylate ne pourra apporter la vérification expérimentale de sa *spécificité* que lorsque l'étiologie de la maladie sera elle-même parfaitement établie.

27. Les échecs dans le R. A. A. sont assez souvent la conséquence de l'insuffisance d'un traitement qui n'est intensif et précoce qu'en apparence. Certains peuvent résulter d'infections surajoutées telles que l'endocardite d'OSLER.,

Les cas de salicylo-résistance indiscutable ne sauraient d'ailleurs exclure l'hypothèse plausible de la spécificité, celle-ci ne pouvant exiger plus du salicylate qu'elle ne demande à

l'arsenic ou au bismuth pour la syphilis, à la quinine pour le paludisme.

28. L'action antiinfectieuse et antipyrétique du salicylate de soude déborde assez largement le cadre de la maladie rhumatismale. Si ce fait enlève à la valeur diagnostique du traitement d'épreuve, il étend le champ d'action thérapeutique de ce précieux médicament.

29. Les effets du salicylate de soude dans les maladies infectieuses où il est employé avec succès résultent vraisemblablement de l'association de ses propriétés antitoxiques et antiseptiques, de son influence sur la vaso-motricité et la perméabilité vasculaire, de son action sur le métabolisme et sur les centres nerveux.

VU :

Le Doyen,
M. TIFFENEAU.

VU :

Le Président de thèse,
R. HAZARD.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur de l'Académie de Paris,
G. ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

1. ABELIN : *Medical Times and Gazette*, 1877, p. 41.
- 1 bis. ACHARD (Ch.) : Troubles des échanges nutritifs. (Masson, 1926.)
2. ADELSBERG : Acétonurie und Acidose. (*Biochem. Zeitschr.*, 1923, t. 118, p. 527.)
3. ADNOT : Traitement du R. A. A. par les injections intra-veineuses de salicylate de soude. (*Thèse, Méd. Paris*, 1916.)
4. ADOLF (E. F.) : The effect of Exposure to High Temperature upon the circulation in Man. (*Am. J. Physiol.*, 1924, t. 67, p. 573.)
5. ALGAN (H.), JENDELIZE, ALGAN (A.) : Ophthalmie sympathique traitée par le salicylate de soude. (*Bull. Soc. Ophtal.*, juillet 1927, p. 317.)
- 5 bis. AMBARD (L.) : Phénomènes physio-pathologiques liés aux déficits chlorés. (Problèmes physio-pathologiques d'actualité, 3^e série, Masson édit., 1939.)
6. AMBARD et SCHMIDT : Variations du point isoélectrique des protéines en rapport avec les syndromes morbides généraux. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôpit.*, 30 mars 1928, p. 604-609.)
7. AMBARD, SCHMIDT et ARNOVLYEVITCH : Du mécanisme régulateur de la R. A. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 3 février 1927.)
8. ANDRIEU (G.) : Le traitement du R. A. A. (*Gazette des Hôpitaux*, 24 mai 1930, p. 769 et p. 801.)
- 8 bis. ANGELICO : *Arch. di farm. sper. e. Sc. aff.*, 1921, t. 31, p. 8.
9. ANREP and CANNAN : The concentration of lactic acid in the blood in experimental alkalaemia and acidaemia. (*Journ. of Physiol.*, 1923-24, t. 58, p. 244.)
10. APERT : *Bull. et Mém. Soc. Méd. des Hôpit.*, juillet 1934, p. 1208.
11. APERT et ODINET : Intoxication par 15 gr. de salicylate de soude en lavement. (*Bull. Soc. Pédiatrie*, décembre 1927, p. 516-518.)
12. ARCHAMBAUD et FRIEDMANN : Un cas d'intoxication accidentelle mortelle par le salicylate de méthyle. (*Ann. Méd. Lég.*, 1926, p. 131 ; *Monde médical*, 1926, p. 712.)
13. ARMAND-DELILLE (P.), LESTOCQUOY (Ch.) et HACKER (B.) : Le traitement salicylé dans la maladie de Bouillaud chez l'enfant. (*Ann. Médico-Chirurg.*, sept.-oct. 1938, p. 256-262.)
14. ARNOZAN : Précis de thérapeutique, p. 376.

15. AUBERTIN (Ch.) et LEGRAIN (P.) : Coma acétonémique et dégénérescence graisseuse du foie chez un malade atteint de polynévrite et de méningite alcoolique. (*Soc. Méd. des Hôpit.*, 15 mai 1914, t. 37, p. 892.)
16. BABONNEIX (L.) et GISSELBRECHT : Acidose survenue au cours d'un R. A. A. traité par le salicylate de soude. (*Gazette des Hôpit.*, 28 avril 1937, n° 34, p. 551.)
- 16 bis. BAER (J.) und BLUM (L.) : *Arch. f. Exp. Path. u. Pharm.*, 1906. Cité par LABBÉ et NEPVEUX (272).
17. BALAZS (J.) : *Med. Klin.*, 1930, t. XXVII, p. 1664.
18. BALDONI : *Chem. Ztg.*, 1905, p. 1273. Cité par HANZLIK (216), p. 47.
- 18 bis. BALETTE (E.) : De l'action du salicylate de soude sur l'utérus. (*Thèse Méd.*, Paris, 1882-83, n° 305.)
19. BANCHETTI (Augusto) : Sulla reazione dell'acido salicilico con gli ioni ferrici e la sua ricerca nell'acido acétilsalicilico. (*Ric. Sci. progr. tecn. écon. naz.*, 1937, t. 1, p. 290-94. In *Berichte Gesamte Physiol. u. exp. Pharm.*, 1937, t. 102, p. 26.)
20. BARBOUR (H. G.) and DEVENIS (N. W.) : Acetylsalicylic Acid and Heat Regulation in Normal Endividuals. (*J. Pharmacol. and Exp. Ther.*, 1919, t. 13, p. 499.)
21. BARBOUR (H. G.) and FISK (M. E.) : Liver damage in dogs and rate after repeted oral administration of sodium salicylate. (*J. Pharmacol. and Exp. Ther.*, juillet 1933, t. 48, p. 341-347.)
22. BARBOUR (H. G.) and LOZINZKY : *Journ. Labor. and Clin. Med.*, 1923, t. VIII, p. 217.)
23. BARCROFT, BOCK, HILL, PARSONS and SHOJL : On the hydrogen ion concentration and some related properties of normal human blood. (*J. of Phys.*, 1922, t. 56, p. 157.)
24. BARDIET et FRENKEL : *C. R. Soc. Biol.*, 1899, p. 151 ; et *J. Phys. et Pathol. gén.*, mai 1899, n° 3, p. 468.)
25. BARRUK : *Berlin. Klinische Wochenschr.*, 1885.
26. BARY (M. R. y) : Asociacion insulina salicitado de sodio en el tratamiento del reumatismo articular agudo. (*Arch. Uruguayos de Med. Cir. y Espec.*, février 1935, t. VI, n° 2, p. 272-8 1; *Paris médical*, 16 nov. 1935, n° 46, p. 416.)
27. BASTONIL : L'insuline dans l'acidose des opérés non diabétiques. (*Bull. Acad. Méd.*, mai 1925, p. 24.)
28. BECHAMP : *Montpellier Méd.*, 1876, p. 30.
29. BEIER : *Arch. f. dermat. u. Syph.*, 1894, p. 125. Cité par HANZLIK, *Loc. cit.* (216), p. 169.
30. BENARD (H.) : Réserve alcaline. Aperçu d'ensemble. (*Extr. des probl. actuels de la path. méd.*, 1931.)
31. BÉNARD (H.) et MERKLEN (F. P.) : Acidose salicylée. (*C. R. Soc. Biol.*, 1931, t. 107, p. 793.)

32. BÉNARD (H.), LENORMAND (J.) et MERKLEN (F. P.) : Hyperchlorhydrie globulaire, hyperchlorhydrie bulbaire et acidose rénale. (*Soc. Méd. Hôp.*, 31 janvier 1929.)
33. BÉNARD (H.), LENORMAND (J.) et MERKLEN (F. P.) : Les données biologiques de l'acidose rénale. (*Paris Médic.*, 24 décembre 1932.) — Etude comparative des variations du Cl et du Na sanguins dans l'acidose rénale. (*Soc. Méd. Hôp.*, 28 juin 1929, p. 894.)
34. BÉNARD (H.), MARCHAL et BUREAU : *Soc. Méd. Hôp. Paris*-15 janv. 1925.)
35. BÉNARD (H.), MERKLEN (F. P.) et FASQUELLE : Un nouveau cas d'acido-cétose salicylée. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 30 nov. 1936, p. 52, 1562, 1571.)
36. BÉNARD (H.) et TISSIER (Marguerite) : Généralités sur le sang. (Nouveau Traité de Médec. et de Thérap. de P. Carnot et P. Lereboullet. — Baillière, 1931, t. 26, p. 253 à 286.)
37. BENDA (R.) : Un cas de thyroïdite infectieuse aiguë vraisemblablement rhumatismale. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. de Paris*, 26 nov. 1937, p. 1451-55.)
38. BENICKE (F.) in HENOQUE. (Dict. encyclop. des Sc. Méd., art. ac. salicyl., S. 3, t. VI, p. 307. Cité par BLANCHIER (50) et POUCHET (371).)
39. BENJAMIN, WEILL-HALLÉ et CHABANNIER (H.) : Sciatique rhumatismale guérie par injections intraveineuses de solution aqueuse de salicylate de soude. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 7 juillet 1922.)
40. BENNATI et CUZIN : La R. A. après excitation du splanchnique. (Congr. Phys. de Boston, août 1929 ; cités par BINET : *Presse Méd.*, 1929, n° 80, p. 1300.)
41. BERNARD (G.) et DANIEL (M.) : Rapport du salicylate de soude, et de l'iode de soude dans le sang et dans le liquide céphalo-rachidien. (*C. R. Soc. Biol.*, 20 janv. 1933, p. 112, 176, 178.)
42. BERTAGAGNI (C.) : *Ann. Chem.*, 1856, p. 248 in HANZLIK (216), p. 46.
43. BEZANÇON (F.) et WEIL (M. P.) : Spécificité du salicylate de soude. Traitement de la crise de R. A. A. (*Ann. de Méd.*, fév. 1926, p. 225.)
44. BEZANÇON (F.), WEIL (M. P.) et GUILLAUMIN (Ch. O.) : Le sang dans le R. A. A. (*Ann. de Méd.*, févr. 1926, p. 204.)
45. BIGWOOD : L'équilibre acide-base du sang à l'état normal et chez le malade. (*Ann. de Méd.*, 1925, n° 2.)
46. BINET (L.) : Qu'est-ce qu'un poumon ? (*Rev. de la Soc. Argent. de Biol.*, Livre Jubil. du Prof. B. Houssay, nov. 1934, t. X, p. 178-81.)
47. BINET (L.) et BARGETON (D.) : Le pouvoir désaminant du poumon. (*C. R. Acad. Sc.*, 26 nov. 1934, p. 1245.)

48. BINET (L.), CARDOT (H.), ARNAUDET (A.) et BONNET (M^{lle} V.) : Réanimation par la caféine du centre respiratoire inhibé par le chloroforme. Etude sur le poisson. (*C. R. Soc. Biol.*, 1931, t. II, p. 470.)
49. BINZ : *Berlin. Klinische Wochensch.*, 1876, p. 385.
50. BLANCHIER (P. A.) : Recherches expérimentales sur l'action physiologique du salicylate de soude. (*Thèse, Méd. Paris*, 1879.)
51. BLANCHIER et ROCHEFONTAINE : *C. R. Soc. Biol.*, 1888, p. 657.
52. BLUM et DELAVILLE : Recherches sur le mécanisme de l'acidose. (*C. R. Soc. Biol.*, 1925, t. 93, p. 289.)
53. BLUM, DELAVILLE et WEINER : Les variations de la teneur en chlore des hématies dans les différents types de néphrites. (*C. R. Soc. Biol.*, 1926, t. 94, p. 881.)
54. BOCK, FIELD et ADAIR : The acid-base equilibrium in diabetic coma, beeing a study of five cases treated with insulin. (*J. of metabolic research.*, 1923, t. 4, p. 27.)
55. BOHR : *Jahr. f. Tierchem.*, 1876, p. 188. Cité par HANZLIK (216), p. 54.
56. BONCOURT : Contribution historique et clinique à l'étude de la thérapeutique du R. A. A. (*Thèse de Lyon*, 1904-1905, n° 161.)
57. BONDI (S.) et JACOBY (M.) : Ueber die Verteilung der salicylsaeure bei normalen und infizierten Tieren. (*Beitr. z. Chem. Physiol. und Pathol.*, 1916, t. VII, p. 514.)
58. BOOTS and CULLEN : The hydrogen ion concentration of joint exsudate in rhumatic fever and other forms of arthritis. (*J. of Exp. Méd.*, 1922, t. 36, p. 405.)
59. BOUCHARD (M.) : Les injections intraveineuses de salicylate de soude dans l'encéphalite chronique à forme parkinsonienne. (*Soc. Clin. Méd. Mentale*, 17 déc. 1923 ; in *Presse Méd.*, janv. 1934, p. 41.)
60. BOUCHUT (L.) et LEVRAT (M.) : L'antipyrine dans le traitement du R. A. A. (*Presse Méd.*, 1937, n° 84) ; in *Revue du Rhum.*, 1938, p. 182.)
61. BOUGAULT (V. J.) : Sur le procédé de Messinger et de Vortman pour le dosage de quelques phénols. (*J. de Pharm. et de Chim.*, 1908, t. XXVIII, p. 145.)
62. BRADLEY (Wm. B.) : A method for the rapid determination of salicylates. (*Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.*, 1936, t. 35, p. 1-4.)
63. BREGUET : *Thèse de Genève*, 1912.
64. BROADBENT : *The Lancet*, 1876, p. 254.
65. BREMOND : L'acide salicylique à l'Académie. (*Revue de litt. méd.*, 1877.)
66. BRUCK : *Berlin. Klin. Wochenschr.*, 1910.
67. BRUGSCH (Th.) et HORSTERS (H.) : Cholereise und choleretica, ein Beitrag zur Physiologie der Galle. (*Zeit. für d. ges. exp. Med.*, 1923, t. 38, p. 367-397.)

68. BUSS : *Arch. f. Klin. Med.*, 1878, p. 457.
69. BYRON (D.), BOWEN (M. D.), JOSEPH (F.), ROUFA (M. D.) and ORRIS (W.), CLINGER (M. D.) : The differential diagnostic of salicylate Poisoning and diabetic acidosis. (*J. A. M. A.*, July 25, 1936, t. 107, p. 276-77.)
70. CAHOURS : *Ann. de Chimie et de Phys.*, 1844, t. 10, p. 337 ; t. 13, p. 90.
71. CARNOT (P.) : A propos de la communication de Paiseau, Friedman et Vaille. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, juillet 1934, p. 1209.)
72. CARNOT (P.) : Les injections intraveineuses de salicylate de soude. (*J. de Méd. et Chir. prat.*, 10 juillet 1925.)
73. CARNOT (P.) et BLAMOUTIER (P.) : Les injections intraveineuses de salicylate de soude. (*Paris médic.*, 5 décembre 1925, p. 477.)
74. CARNOT (P.) et COQUOIN : Localisation du salicylate de soude dans les tissus et particulièrement au niveau des articulations. (*C. R. Soc. Biol.*, 27 mars 1926, t. 1, p. 850.)
75. CARNOT (P.), PAPACONSTANTINOÛ et SIMONNET (H.) : Sur l'absorption du salicylate de soude par l'estomac du chien (*C. R. Soc. Biol.*, 1930, t. 110, p. 1252-53.)
76. CATHALA (J.), FRIEDMAN (E.) et LAPLANE (R.) : Sur le diagnostic du rhumatisme cérébral. Valeur séméiologique du délire. Désordre cérébral et trouble de l'équilibre acide-base. (*Presse méd.*, 9 janvier 1935, p. 41-44.)
77. CAUSSADE (G.) : Du salicylate de soude dans le R. A. A. (*Art. Méd.*, 31 mars 1930, n° 96, p. 22-25.)
78. CAUSSADE (G.) et CHARPY (P.) : Le salicylate de soude. Impuretés. Accidents. Le délire salicylé. Posologie. (*Rev. de Méd.*, 1921, n° 3, p. 127-145.)
79. CAUSSADE (G.) et CHARPY (P.) : Le salicylate de soude. Etude pharmacologique et posologique. (*Soc. Thér.*, 12 janvier 1920.)
80. CAUSSADE (G.) et TARDIEU (A.) : De l'administration discontinue de fortes doses de salicylate de soude dans le R. A. A. (*Presse méd.*, 21 août 1926, n° 67, p. 1057.)
81. CAUSSADE (G.) et TARDIEU (A.) : Manifestations pleuro-pulmonaires et thérapeutiques du R. A. A. (*La Pratique Méd. illustrée*, Doin édit., 1931.)
82. CAYET (L.) : Epidémies et contagion dans le R. A. A. (*Thèse Méd.*, Paris, 1929.)
83. CHABANIER (H.) et LOBO-ONELL (C.) : Exploration fonctionnelle des reins, 1930, p. 528. (Masson édit.)
84. CHABANIER (H.), LEBERT (M.) et LOBO-ONELL (C.) : De l'absorption du salicylate de soude par le sérum sanguin. (*C. R. Soc. Biol.*, 27 janv. 1923, p. 178.)
- 84 bis. CHABANIER (H.), LEBERT (M.), LOBO-ONELL (C.) : De l'absorp-

- tion de l'ion salicylique par le sérum sanguin *in vivo*. Du mode de sécrétion de l'ion salicylique par le rein. (*C. R. Soc. Biol.*, mars 1923, p. 608-610.)
85. CHABROL : Acidose en dehors du diabète. (*Ann. Méd. Prat.*, 1922.)
- 85 bis. CHABROL et CHARONNAT : Revision du chapitre des cholagogues. (*Paris Médical*, 7 déc. 1929.)
86. CHATRON : Réserve alcaline et rapport chloré. (*B. S. Chim. Biol.*, mars 1934, t. 16, p. 401.)
87. CHAVANY (J. A.) : Les injections intraveineuses de salicylate de soude. (*J. Méd. Paris*, 1927, p. 277.)
88. CHEVALIER et FLANDRIN : Travaux récents sur la thérapeutique sulfureuse en médecine humaine. (*Soc. path. comparée*, 10 déc. 1929.)
89. CHEVALLIER (P.) et FIEHRER (A.) : Le traitement de la maladie de Nicolas-Favre par le salicylate de soude. (*Bull. Soc. Franç. d'Hématologie*, 5 déc. 1933.)
90. CHIRONE (V.), PETRUCCI (S.) : *Commentario clinico di Piso*, 1878, t. 2, p. 14. In Mc GUIGAN and HIGGINS (323).
91. CINQUALBRE (M^{lle}) : Contribution à l'étude de quelques antipyrétiques et hypnotiques sur la glycémie. (*Thèse pharmacie*, Lyon, 1932.)
92. CLARENS : Contribution à l'étude clinique du mode d'évaluation de quelques éléments de l'urine. Application à l'étude des relations entre le rapport urée sur ammoniacque, l'acidité urinaire, l'ammoniacque et les acides organiques éliminés. (*Thèse, Méd.*, Toulouse, 1934-1935.)
93. CLAUDE, MONTASSUT et RAFFLIN : L'hyperpnée chez les épileptiques. (*C. R. du Congrès de Méd. lég.*, mai 1926.)
94. CLAUZET (J.) : Contribution à l'étude du rhumatisme cardiaque évolutif et de son traitement salicylé. (*Thèse*, Toulouse, 1933.)
95. CODVELLE : Idées actuelles sur le R. A. A. La maladie rhumatismale. (*Arch. de Méd. et de Pharm. milit.*, 1929, p. 69.)
96. COLLAZO (J. A.), HAENDEL, RUBINO (P.) : *Deutsch. Med. Wochenschr.*, 1924.)
97. COLLIP and BACKUS : The alkali reserve of the blood plasma, spinal fluid and lymph. (*Amer. J. of Phys.*, 1920, t. 51, p. 551.)
98. COMBEAILE (P.) : L'absorption digestive. (Traité de Phys. Norm. et Pathol., t. II, p. 421. Masson, Paris, 1931.)
99. COQUOIN : Absorption du salicylate de soude par le sérum sanguin. (*C. R. Soc. Biol. Paris*, décembre 1923, p. 1259-61.)
100. CORDIER et DELORE : Etude d'une néphrite azotémique mortelle, de sa R. A. et de son coma avec respiration de Kussmaul. (*Soc. Méd. Hôp. Paris*, 24 juillet 1925, n° 27, p. 49.)
101. COSTABILE (V.) : Tiroïdina y salicilato de sodio en el tratamiento de la endocarditis reumatica. (*Rev. Méd. de Barcelone*, 7 fév. 1927, p. 154-58.)

102. COSTA BERTANI (G.) : Fiebre Reumatica, p. 211 et 713. *El ateneo* (BS. As.), 1934.
103. COSTE (F.) : Equilibre acido-basique des milieux biologiques (Masson, Paris, 1925).
104. COURCOUX et MEIGNANT : *Soc. Méd. Hôp. Paris*, 8 mai 1924.
105. COURY : Le salicylate de soude peut-il modifier l'endocardite rhumatismale ancienne ? (*Soc. Thér.*, 8 février 1928.)
106. COVELL (W. P.) : Effects of drugs on the strea vascularis. (*Arch. of oto-laryng*, 1938, t. 27, p. 438-443. In *Berichte über die gesamte Phys.*, 1938, t. 108, p. 511.)
107. CRISTOL (P.) : Interprétation des valeurs de la R. A. du plasma sanguin au cours de céto-acidoses. (*C. R. Acad. Sc.*, 1929, t. 188, p. 1451-1452.)
108. CRISTOL (P.) et MONIER (P.) : Le chimisme hémorachidien des bicarbonates dans les céto-acidoses. (*Soc. des Sc. Méd. et Biol. de Montpellier et du Languedoc*, 19 fév. 1932.)
109. CULLEN : Cité par DAUTREBANDE. Congrès Franç. de Méd., 8^e session, Nancy, 1925. Rapport acidose, p. 29. (*J. of Biol. Chim.*, 1922, t. 52, p. 501.)
110. CULLEN and GLEEN (E.) : Studies of acidosis. — XIX. The colorimetric determination of the hydrogen ion concentration of blood plasma. (Reprinted from the *J. of Biol. Chemist.*, juin 1922 t. 52, n° 2.)
111. CULLEN and ROBINSON : The normal variations in plasma hydrogen ions concentration. (*J. of Biol. Chemist.*, 1923, t. 57, p. 533.)
112. DAKIN et WAKEMANN : *J. of Biol. Chemistry*, t. IX, p. 373.)
113. DANIEL (M.) : Contribution à l'étude de la perméabilité hémoméningée chez l'homme normal. (*Thèse Méd.*, Lyon, 1932, n° 97.)
114. DANIELOPOLU (D.) : Arythmie et extrasystoles par les sels de sodium. (*Arch. des maladies du cœur*, 1914.)
115. DANIELOPOLU (D.) : Traitement du rhumatisme polyarticulaire aigu par les doses massives de salicylate. (*Presse Méd.*, 15 déc. 1923, n° 100, p. 1045.)
116. DANIELOPOLU (D.), DIMITRIU (C.) et CIMINO-BÉRENGER : La méthode salicylo-alkaline massive dans le traitement du rhumatisme polyarticulaire. (*Presse Méd.*, 10 juin 1931, p. 852.)
117. DAUTREBANDE : L'acidose en pathologie. (*Soc. des Sc. Méd. et Natur. de Bruxelles*, 1924, n° 8.)
118. DAUTREBANDE : L'alcalose paradoxale de l'anémie pernicieuse. (*C. R. Soc. Biol.*, 1925, t. 93, p. 1031.)
119. DAUTREBANDE : L'acidose. (Rapport du XVIII^e Congrès Franç. de Méd., Nancy, 1925. Humblot édit.)

120. DAUTREBANDE : L'équilibre acide-base dans l'épilepsie. (*C. R. Soc. Biol.*, 1926, t. 94, p. 133.)
121. DAUTREBANDE : Les échanges respiratoires au niveau des poumons et des tissus. (Les Pr. univers. de Fr., 1930.)
122. DAUTREBANDE et DAVIES : A study of the chlorine interchange between corpuscles and plasma. (*J. of Phys.*, août 1920, vol. 54, fasc. 1 et 2, p. 32-45.)
123. DAUTREBANDE et RÉGNIER : Sur la pathogénie du « cheyne-stokes ». Son traitement. (*Arch. Int. Med. Exp.*, 1929.)
124. DAUTREBANDE et VAN DEN EECKOUDT : La conservation des échantillons de sang pour la détermination du pH. (*C. R. Soc. Biol.*, avril 1929.)
125. DAVRIENT : *Arch. Exp. Path. Pharm.*, 1921, p. 242.
126. DAY (A. R.) and TAGGARD (W. T.) : *Ind. and Engl. Chem.*, 1928, t. 20, p. 545. In QUICK. (*J. Biol. Chem.*, 1932, t. 97, p. 403.)
127. DE ALZAGA (Dr Sara) : Intoxicacion salicilica en la infancia. (*Semana Medica*, 1937, t. 1, p. 87-89.)
128. DEBRÉ (R.), THIEFFRY (St.) et MORET (G.) : Adénite rhumatismale et présence de « streptococcus viridans » dans un ganglion hypertrophié et lésé au cours d'une maladie de Bouillaud. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, déc. 1937, p. 1554.)
129. DELAUNAY (P.) : Action sur les microbes des substances phénoliques. Influence de la constitution chimique. Etude particulière des acide, aldéhyde et alcool salicyliques et de leurs dérivés mono et dihalogénés. (*J. de Pharmacie et Chim.*, 1937, t. 25, p. 254 et 558 et 1937, t. 26, p. 177.)
130. DELIA ANTONIO : La distribuzione del salicilato di sodio nei diversi organi e tessuti. (Inst. di clin. Med. gen. Univ. Bari.) (*Arch. Ital. Sc. farmacol.*, 1937, p. 135-148.)
131. DELORE (L.) : Salicylate de soude et acidose. (*J. de Méd. de Lyon*, 20 avril 1925, p. 259-262.)
132. DELORE (L.) : Facteur acide-base et tuberculose pulmonaire (*Thèse Méd.*, Lyon, 1926.)
133. DELORE : Acidose rénale et acidose diabétique. (*J. de Méd. de Lyon*, 5 nov. 1924, p. 651, 5 déc. 1924.)
134. DELORE : L'acidose dans les néphrites urémigènes. (*Arch. Mal. des reins*, 1925, t. 2, p. 168.)
135. DELPHAUT (J.) : Recherches expérimentales sur la toxicité du salicylate de soude. (*C. R. Soc. Biol.* 1936, p. 1012.)
- 135 bis. DELPHAUT (J.) : Le salicylate de soude. Contribution à l'étude expérimentale et essai de synthèse pharmacologique. (*Thèse Méd.*, Marseille, 1936.)
136. DELPHAUT (J.) et CABALLERO (A.) : Sur quelques propriétés

- pharmacodynamiques de l'acide dithiosalicylique. (*C. R. Soc. Biol.*, 1935, 3, t. CXX, p. 1246.)
137. DENÉCHAU et BARBARY : *Soc. Méd. Hôp. Paris*, 21 juillet 1925.
 138. DENIS (W.) and MEANS : The influence of salicylate on metabolism in man. (*J. of Pharm. and exp. Therap.*, juin 1916, t. 8, p. 273.)
 139. DÉRIBÉRÉ (M.) : Sur la fluorescence des composés de l'acide salicylique. (*Ann. d'Hyg. publ. N. S.*, 1938, t. 16, p. 375.)
 140. DEROT (M.) et DE TRAVERSE (P. M.) : L'acidose. (*La Sc. Méd. Prat.*, 15 janv. 1933, n° 2.)
 141. DERRIEN (Y.) : Contribution à l'étude des phénomènes de membrane en biologie. (*Bull. des Biol. Pharm.*, 1937, n° 36, p. 60.)
 142. DESORMEAUX (A.) : Contribution à l'étude du traitement de la maladie de Nicolas-Favre à localisation rectale. (*Thèse Méd.*, Paris, 1938.)
 143. DES ROSEAUX (J.) : Contribution au traitement de la maladie de Nicolas-Favre. (*Paris Méd.*, 1937, t. 103, p. 36-44.)
 144. DE SAINT-GERMAIN : Etude clinique et expérimentale sur la pathogénie du R. A. A. (*Thèse Méd.*, Paris, 1893.)
 145. DESEILLE (J.) : De la médication salicylée dans le rhumatisme chez les enfants. (*Thèse*, Paris, 1879, n° 494.)
 - 145 bis. DEVAU (G.) : Intoxication par le salicylate de méthyle. (*Thèse de Paris*, 1935.)
 146. DIMITRIEVITCH : Sur une épreuve au salicylate de soude pour la recherche de l'insuffisance hépatique. (*Thèse*, Genève, n° 1.034, 1922.)
 147. DIXNEUF (A.) : Etude sur la médication salicylée, dangers, accidents. (*Thèse*, Paris, 1877, n° 60.)
 148. DIXON : *Manual of Pharmac.*, p. 39. (Arnold édit., London, 1915.)
 149. DOOD (K.), MINOT (A. S.) et ARENA (J. M.) : Salicylate poisoning and explanation of the more serious manifestations. (*Am. J. Dis. Child.*, 1937, t. 53, p. 1435-1446.)
 150. DOUMER (E.) : L'extrait thyroïdien associé au salicylate de soude dans le traitement du rhumatisme cardiaque évolutif. (*Gaz. des Hôp.*, 1926, p. 805-807.)
 - 150 bis. DOYON et DUFOUT : Influence de quelques médicaments sur la quantité de bile et ses principaux constituants. (*Arch. de physiol. norm. et pathol.*, 1897, p. 562.)
 151. DRESSER : *Arch. f. ges. Phys.*, 1899, p. 306.
 - 151 bis. DREYFUS-SÉE : *Rev. de Méd.*, avr. 1934.
 152. DUCKETT JONES : *J. A. M. A.*, sept. 1938. In *Revue rhumatisme*, mai 1939, n° 5, p. 507.
 153. DURA (A.) : De l'utilité des hautes doses dans la médication salicylée du R. A. A. (*Thèse Méd. de Paris*, 1923, n° 212.)
 154. DUVOIR (M.), POLLET (L.) et SAINTON (M^{lle}) : Intoxication volontaire mortelle par le salicylate de méthyle. (*Soc. Méd. Hôp.*, 16 nov. 1934, p. 1485.)

- 154 bis. DUVOIR (M.) et POLLET (L.) : Les acidoses salicylées. (*Sem. des Hôp. de Paris*, 1^{er} avr. 1936, t. 12, n° 7, p. 192 et *Presse Méd.*, 22 juil. 1936, p. 122.)
155. DYKE (S. C.) : A case of acetylsalicylic acid poisoning. (*The Lancet*, 14 sept. 1935, t. 2, p. 613-614.)
156. EASON (John) : Traitement du rhumatisme aigu. (*Edimburg Medical Journ.*, juillet 1935.)
157. EGE et HENRIQUEZ : Recherches sur la concentration du sang en ions H, après ingestion abondante d'acides ou de bases. (In *C. R. Soc. Biol.*, 1921, p. 889.)
158. EHLMANN : *Muench. Med. Woch.*, 1907, n° 52. Cité par DANIELOPOLU : *Presse Méd.*, 1923, p. 1045.
- 158 bis. EISENSCHMIDT : *Arch. f. experim. Path. u. Pharmak.*, 1914, t. 75, p. 10.
- 158 ter. EMBDEN : Ueber Acetonbildung in der Leber. Quellen des Acetons (*Beit. Chem. Physiol. u. Pathol.*, 1906, p. 23.)
159. ERB : *Berlin. Klinische Wochenschr.*, 1844, p. 445.
160. EWALD : *Arch. f. Phys.*, 1876, p. 422.
161. FAVAL : *Thèse de Méd.*, Lyon, 1887.
162. FAISKY, *Centralblatt. f. d. med. Wissensch.*, 1877, p. 238. Cité par Hanzlik (216), p. 32.
163. FALBE-HANSEN (I.) : Osservazioni cliniche e sperimentali sull'influenza dei salicylati e del chinino sull'organo dell'udito. (*Rass. ital. otol.*, 1938, t. 12, p. 81-86.)
164. FESER : Salicylsäure und ihre therapeutisch Wichtigen Eigenschaften. (*Arch. f. Wissensch. u. pract. Thierheilkunde*, 1875, p. 13.)
165. FESER und FRIEDBERGER : *Arch. f. Wissenschaftliche und praktische Thierheilkunde*, 1875, fasc. 2 ; *Berlin Klin. Wochenschr.*, 1875, p. 321. Cité par HANZLIK (216), p. 32.
166. FIESSINGER (N.) : Le comportement de la fonction d'arrêt du foie. (*Presse Méd.*, nov. 1932, p. 1670-72.)
167. FIESSINGER (N.) et DEBRAY (J.) : Evolution de la salicylémie après ingestion de salicylate de soude chez le sujet normal. (*C. R. Soc. Biol.*, 1^{er} juillet 1922, t. 2, p. 336-337 ; *Presse Méd.*, juil. 1922, n° 53, p. 574.)
168. FIESSINGER (N.) et WALTHER (A.) : L'insuffisance hépatique et l'asynergie fonctionnelle. (Masson, Paris, 1925 et *Presse Méd.*, déc. 1930, p. 1677-81.)
169. FINKELSTÈNE (C.) : Contribution à l'étude de l'acidose salicylée. (*Thèse Méd.*, Paris, 1934.)
170. FLANDIN : A propos de la communication de C. Lian et J. Faquet. (*Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 10 déc. 1937, p. 1564-70.)
- 170 bis. FRANCESCHINI : *Arch. farmacol.*, 1906, t. 5, p. 539.

171. FRIEDERICHSEN (C.): Die quantitative Bestimmung der Salizylsaeure im Blute und deren wirkungen auf das Herz. (Inst. Pharm. de Copenhague.) (*Arch. für experim. Path. und Pharmak.*, 1917, t. 80, p. 234-257.)
172. FRIEDLER : Halle, 1925. Cité par HANZLIK (216), p. 24.
173. FÜHNER : Abderhalden Handb. der Biol. 1923.
174. GAMBILLARD : Le tubage duodénal en pathologie hépatique. (*Thèse*, Paris, 1924, p. 84.)
175. GAMMA : Cité par PICCIOLI (366).
176. GARDNER : *Science*, 1924, p. 503.
177. GAROFEANU (M.) et IOAN (E.) : Sur l'action bactéricide du salicylate de soude. (*C. R. Soc. Biol.*, 6 juin 1930, p. 513-514).
178. GAULIER (E.) : Élimination du salicylate de soude chez les enfants. (*Thèse Méd.*, Paris, 1913.)
179. GAZEAU (M.) : Le traitement du R. A. A. par les polysalicyl. (*Thèse Méd.*, Paris, 1931.)
180. GEBERT (K.) : Die Atmung nach therapeutischen Salicylgaben. (*Ztschr. f. Klin. Med.*, 1931, t. 117, p. 147.)
- 180 bis. GERHARDT : *Rev. Scient.*, 1845, t. 10, p. 207.
181. GIBSON and FELKIN : *Practitioners*, 1889, p. 17. (*In* HANZLIK (216).)
182. GIFFORD (S. R.) : Some faits about salicyl. therapeut.. *Am. J. of Ophthalmology Chicago*, 1922, p. 948-52.)
183. GILBERT, COURY et BÉNARD : Les injections intraveineuses de salicylate de soude dans le traitement du R. A. A. (*C. R. Soc. Biol.*, 23 juil. 1921, t. II, p. 421.)
184. GIROUX (R.) : Le rhumatisme cardiaque : évolution générale et traitement. (*Concours Méd.*, 7 mai 1930.)
185. GIROUX (R.) : Le traitement salicylé et les cardiopathies rhumatismales. (*Evol. théér. méd. chir.*, mai 1926.)
186. GIROUX (R.) et KERVAREC (L.) : Les injections intraveineuses de salicylate de soude dans le R. A. A. et dans le rhumatisme cardiaque. (*Bull. Méd.*, 25 janv. 1928, p. 100.)
187. GOIFFON (R.) : Comment, en pratique, surveiller l'état d'acidose chez un diabétique par l'analyse d'urine. (*Monde Méd. Paris*, 1^{er} oct. 1934, t. 44, p. 908-912.)
188. GOIFFON : La notion d'acidité en biologie. (*Presse Méd.*, 10 sept. 1924, p. 743.)
189. GOIFFON : Remarque sur les coefficients ammoniacaux urinaires (*Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1929, t. 11, p. 531.)
190. GOMES DA COSTA (S. F.) : Action du salicylate de soude sur les helminthes et le cœur isolé. (*C. R. Soc. Biol.*, 1926, t. 95, p. 1280-83.)
191. GOODBODY : *J. of Phys.*, 1900, p. 399. (*In* HANZLICK (216), p. 54.)
192. GOODHART : *British Med. J.*, 1880, t. 1, p. 129.

193. GRAEF, PARENT, ZIUTZON and WHYCKOFF : *A m. J. Med. Sc.*, fév. 1933, p. 197.
194. GRAHAM (S.), MORRIS (N.) : Acidosis and Alkalosis. (Livingstone E. S. Edimbourg, 1933.)
195. GRANDJEAN (R.) : Traitement du R. A. A. chez l'enfant par les injections intraveineuses de salicylate de soude. (*Thèse*, Paris, 1922.)
196. GRENET (H.) : Les formes cliniques de la maladie rhumatismale. (*Le Monde Méd.*, 1^{er} octobre 1930.)
197. GRENET (H.) : Notes cliniques sur la maladie de Bouillaud chez l'enfant. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, mai 1937, p. 701.)
198. GRENET (H.) : Rhumatisme et scarlatine. (*Sem. des Hôp. Paris*, 1^{er} oct. 1934, p. 463-473.)
199. GRENET (H.) et PELLISSIER (L.) : Les rhumatismes. (Paris, 1933, p. 109.)
200. GRYNFELT (E.) et LAFONT (R.) : Signification physico-pathologique de la margination des chondriosomes de la cell. hépat. au cours de l'intoxication par le sulfonal. (*C. R. Soc. Biol.*, 23 juil. 1921, t. 85, p. 406.)
201. GUÉRIN (C.) : Contribution à l'étude de l'acidose salicylée. (*Thèse Méd.* Paris, 1937.)
202. GUIDO COSTA BERTANI : L'action dépressive du salicylate de soude sur l'appareil circulatoire. (*Revista Argentina de reumatologia*, avril 1936, n° 1.)
203. GURBER : *Setzungsab. Med. Phys. Ges.*, 1895.
204. HAIMOVICI (S.) : Sur un cas d'intoxication mortelle par le salicylate de soude. (*Thèse*, Paris, 1935.)
205. HALBRON (P.), BÉNARD (H.) et MERKLEN (F. P.) : A propos d'un cas de R. A. A. Bacille paratyphique B à germe de sortie. Acido-cétose salicylée. (*Soc. Méd. Hôp.*, 9 déc. 1932, n° 32, p. 1631-1643.)
206. HALDANE (J. S.) : The influence of High Air temperatures. (*J. Hyg.*, 1905, t. 5, p. 494. In DOOD, MINOT, ARÉNA (149).)
207. HALDANE : *J. of Phys.*, 1921, t. 55, p. 265.
208. HALLÉ : *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp.*, juil. 1934, p. 1207 et 1216.
209. HAMBURGER : Ueber den Einfluss der Atmung auf die Permeabilität der Blutkörperchen. (*Zeitschr. f. Biol.*, 1891, t. 28, p. 405-417.)
210. HANOT : Considérations sur le R. A. A. (*Presse Méd.*, 2 juin 1894.)
211. HANZLIK : A study of the toxicity of the salicyl. (*J. A. M. A.*, 1913, A, t. 60, p. 957.)
212. HANZLIK : Excretion of salicyl in the urines of rheumatic and non-rheumatic individuals. (*J. of Pharm. and Exp. therap.*, février 1917, p. 247-267.)
213. HANZLIK : The salicylates. (*J. ph. exp. therap.*, 1917-18, t. 10, p. 461.)

214. HANZLIK : The question of salicyluric acid in salicyl urines. (*J. of Pharm. and Exp. Therap.*, janvier 1918, t. 10, p. 461.)
215. HANZLIK : La libération de l'acide salicylique à partir du salicylate dans la circulation. (*The J. of Pharm. and Exp. Ther.*, 1921, t. 17, p. 385.)
216. HANZLIK (P. J.) : Actions and uses of the salicylates and cinchophen in medicine. (Williams, Wilkins, Comp. Baltimore, 1927.)
217. HANZLIK (P. J.), DE EDS, TAINTER (M. H.) : Blood and symptomatic changes following the intravenous administration of a variety of agents and solution. (*Arch. of Int. Méd.*, oct. 1925, t. 36, p. 447.)
218. HANZLIK and PRESNO : *J. of Pharm. Exp. Ther.*, 1923, p. 247.
219. HANZLIK, SCOTT and REYCRAFT : *Arch. Int. Méd.*, 1917, p. 1.
220. HANZLIK, SCOTT and THOBURN : Salicylate in the blood and joint fluid in individuals receiving full therapeutic doses of the drug. (*The J. of Pharmac. and Exper. Ther.*, janv. 1917, t. 9, p. 217-225.)
221. HANZLIK (P. J.) et WETZEL (N. C.) : L'excrétion du salicylate après administration du salicylate de méthyle chez l'animal. (*J. of Pharmac. and Exp. Ther.*, sept. 1919, t. XIV, p. 43.)
222. HANZLIK (P. J.) and WETZEL (N. C.) : The stability and destruction of the salicyl group under biological conditions. (*J. of Pharmacol. and Exp. Ther.*, sept. 1919, t. 14, p. 25-42.)
- 222 bis. HAYEM : Leçons de thérapeutique. (Paris, 1890. Masson, édit.)
223. HAZARD (R.) et VAILLE (C.) : Différenciation et classification au moyen de la spartéine, de quelques hyperglycémies provoquées chez le lapin. (*C. R. Soc. Biol.*, 1935, t. CXVIII, p. 864.)
224. HEFFERMAN : A case of sodium salicylate Poisoning. (*Brit. Med. J.*, 1900. Cité par HANZLIK (216).)
225. HERISSEY (H.) : Technique de recherche de l'acide salicylique dans le sérum sanguin et d'une façon générale dans les divers liquides de l'organisme. (*C. R. Soc. Biol.*, 1^{er} juillet 1922, t. 2, p. 333.)
226. HERISSEY (H.), FIESSINGER (N.) et DEBRAY (S.) : *C. R. Soc. Biol.*, 22 juil. 1922, t. 2, p. 625.
227. HERRERA RAMOS (F.) : La toxicosis salicilica. (*Tesis de Agregacion de Medicina*, 1937, Montevideo.)
228. HERRERA RAMOS (F.) : Estudio experimental en el Perro, de la repartition globulo plasmatica del salicilato de sodio. (*Arch. urug. de Med. cir. y especialidades*, janv. 1938, t. XII, p. 72.)
229. HERRERA RAMOS (F.) : Introduction al estudio de las enfermedades del higado. Classificacion anatomo-fisio-clinica de las enfermedades del higado. (*Tesis Beca*, 1932-33, Montevideo.)
230. HEYN : *J. A. M. A.*, 1912, p. 43.
231. HEYN (L. G.) : Intrarectal administration of sodium salicylate in acute rheumatic fever with satisfactory results. (*J. A. M. A.*, 1919, p. 1004.)

232. HITCH (F. G.) : Fatal case of Poisoning by Aspirin. (*J. Roy. Nav. M. Serv.*, oct. 1928, t. 14, p. 295.)
233. HILLEMANT (P.) : A propos du traitement du rétrécissement du rectum. (*Soc. de gastro-entérologie*, 13 juin 1938.)
234. HIYEDA KENTARO : Processus lésionnels et syndromes fonctionnels du foie. Cité par Guy ALBOT. (*Nutrition*, 1931, t. I, p. 287.)
235. HOLMÈS : *J. Pharm. and Exp. Ther.*, 1925, t. 26, p. 297.)
- 235 bis. HOUSSAY : Contribution à l'étude des indications et des résultats des injections intraveineuses de salicylate de soude chez l'enfant. (*Thèse Méd.*, Paris, 1933.)
236. HUCHARD et FIESSINGER (Ch.) : Thérapeutique en vingt médicaments.
237. HURTLEY and TREVAN : *J. Phys.*, 1916, p. 50.
238. IVERSEN (R. M. J.), BASTARD (J. L. A.), BRUGNE : Etude des variations de toxicité de certains poisons sous l'influence des eaux sulfureuses de Barèges. (*Rev. du Serv. de Santé Milit.*, juin 1939, p. 1010.)
239. JACOBY : *Bioch. Zeitung*, 1908, p. 532.
- 239 bis. DE JANKOVICH (L.) : Les empoisonnements mortels par l'aspirine. (*Ann. de Méd. légale*, 1928, t. 8, p. 7.)
240. JOHNSON (C.) : *J. Pharmacol. and Exp. Ther.*, 1928, t. 34, p. 437.
241. JOHNSON (Ch. C.) : The question of acidosis following the administration of salicylates. (*J. of the Amer. Assoc.*, 1930, t. XCIV, p. 784.)
242. JOHNSON et HANZLIK : The salicylates. (*J. Pharm. exp. ther.*, 1929, p. 319.)
243. JOHNSTON (R. L.) : The effect of certain salicyl derivatives on the isolated hearts of frogs and turtles. (*J. Pharm. Exp. Ther.*, 1936, t. LVII, p. 193-197.)
244. JORDAN : *Bioch. Journ.*, 1911, p. 274. Cité par HANZLIK (216), p. 54.
245. JOSEPH (A.) : *Bull. Soc. Méd. et Biol. Montpellier*, 1926, t. 27, p. 450-452.
246. JOSUÉ (O.) : Le salicylate de soude dans les cardiopathies rhumatismales. (*Paris Méd.*, 1^{er} nov. 1913, p. 506.)
247. JOSUÉ (O.) : Note sur le traitement du R. A. A. par le salicylate de soude. (A propos d'une communication de Alb. Robin et Louis. Lyon-Caen. Analyse in *Paris Méd.*, 31 oct. 1925, p. 350.)
248. JUSTIN BESANÇON : Fonction interne du rein. (*Thèse*, Paris, 1929, Masson édit.)
249. KATZ : *Deutsch. Med. Wochenschr.*, 1876, p. 208.
250. KATZENELBOGEN (S.) : The cerebro-spinal. Fluid and its Relation to the blood. (*Baltimore. John Hopkins Press*, 1935, p. 302.)
251. KEERSMAEKERS : Le traitement du R. A. A. par le salicylate de soude à doses massives et les méthodes de choc. (*Paris Méd.*, 31 oct. 1925, n° 14, p. 359.)

252. KEETON : Ammoniac excretion. (*J. of Biol. Chem.*, 1921, v. 49, n° 2.)
253. KLEINBERG : La maladie de Nicolas-Fayre et son traitement par le salicylate de soude. (*Thèse Méd.*, Paris, 1934.)
254. KNOOP : Abbau aromatischer Fettsäuren im Organismus. (*Berl. Zeitschr. Chem. Phys. und Pathol.*, 1905, p. 150.)
255. KOEPPE : *Anat. Phys. Sentesis.*, 1899, p. 504.
256. KOEHLER : *Zentralblatt f. Med. Wissensch.*, 1876, n° 10, p. 161.
257. KOHN-ABREST : Précis de toxicologie. (Doin, 1934, p. 102.)
258. KOLBE : *J. f. Prakt. Chem.*, 1874, p. 89. Cité par HANZLIK (216), p. 13.
259. KOLBE-LAUTEMANN : *Ann. Chem. und Pharm.*, 1868, t. 106, p. 157.
260. KONDO (T.) : Untersuchung über die schmerzstillende Wirkung einiger bei Rheumatismus und Neuralgie benutzten Mittel mit der Zahnschmerzskala. (*Folia pharmacol. Japon*, 20 sept. 1930, t. 11, p. 5.)
261. KRAMAR (J.) : Sur le rhumatisme aigu de l'enfance. (*Orvosi Hetilap.*, 1937, t. 81, n° 4. In *Revue du Rhumatisme*, janvier 1938, p. 88.)
262. KRASSO : Intoxication par l'aspirine. (*Wien. Klin. Wochenschr.*, 12 déc. 1929, t. XLII, n° 50. In *Presse Méd.*, 1930, n° 41, p. 77.)
263. KUMAGAWA : *Virchows. Arch. f. Path. Anat.*, 1888, p. 134, 201, 394. (Cité par HANZLIK (216), p. 21.)
264. LA BARRE (J.) : Diabète et insulinémie. (Masson, Paris, 1933.)
265. LABBÉ (M.) : Les acidoses non diabétiques, leur rapport avec l'insuffisance hépatique. (*J. de Méd. de Paris*, 1912, p. 815.)
266. LABBÉ (M.) : Le rein des diabétiques. (*Clinique et Laboratoire*, 20 déc. 1933.)
267. LABBÉ (M.) : Acidose diabétique et son traitement. (*Monde Méd.*, 15 avril 1927.)
268. LABBÉ (M.) : Insuffisance hépatique et acidose. (*J. Méd. Franç.*, février 1922, p. 17.)
269. LABBÉ (M.) : Coma par acidose et abcès du foie. (*Presse Méd.*, 5 février 1910, p. 90 ; 25 mai 1912 ; 5 juillet 1912 ; *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris.*)
270. LABBÉ (M.) et BAUMGARTNER (A.) : Acidose et insuffisance hépatique. Paralysie toxique. Coma. (*Soc. Méd. des Hôp.*, 15 mai 1914, p. 888.)
271. LABBÉ (M.) et BITH : Coma avec acidose et dégénérescence hépatique. (*Soc. Méd. Hôp.*, 5 juillet 1912, t. 37, p. 27.). — Les acidoses graves en dehors du diabète. (*Soc. Méd. Hôp.*, 24 mai 1912, t. 33, p. 631.)
- 271 bis. LABBÉ (M.), BOULIN (R.), UHRY et ULMANN : Coma acidosique et traitement salicylé. (*Gaz. Méd. de France*, 1^{er} mars 1936.)

272. LABBÉ (M.) et NEPVEUX : Acidoses et alcaloses. (Paris, Masson, 1928.)
273. LABBÉ (M.), LABBÉ (Henri) et NEPVEUX (F.) : Dosage de l'acétone totale et de l'acide β -oxybutyrique dans l'urine au cours des états d'acidose. (*Presse Méd.*, 24 fév. 1923, n° 16.)
274. LABBÉ, NEPVEUX et WELKER : La R. A. et le pH du plasma chez les diabétiques. (*Ann. de Méd.*, avril 1926.)
275. LABBÉ (M.), ZAMFIR (C.) : Traitement des insuffisances hépatiques par l'insuline et le glucose. (*Ann. de Méd.*, 1932, t. 32, p. 97, 131.)
276. LABORDE : De l'action physiologique du salicylate de soude (*S. de l'Ac. de Méd.*, 3 juillet 1877.)
277. LANGMEAD (F.) : Salicylate poisoning in children. (*The Lancet*, 1906, t. I, p. 1822.)
278. LAPORTE (A.) : Localisations articulaires de la maladie rhumatismale. (*J. Méd. Franç.*, août 1933.)
279. LAQUERRIÈRE et LEHMANN : La technique et les indications de l'ionothérapie. (*Arch. d'Elect. Méd.*, oct. 1930, p. 457-462.)
- 279 bis. LATTUCA et NASCA : Influence du salicylate de soude sur la contractilité de la vésicule biliaire. (*Arch. Intern. Physiol.*, 1927, t. 28 p. 96.)
280. LAUBRY (C.) : Le rhumatisme cardiaque évolutif. (Assemblée de la ligue française contre le rhumatisme. Séance du 11 mars 1939 In *Revue du Rhumat.*, mai 1939, p. 470.)
- 280 bis. LAUBRY (C.) : Etude et interprétation de quelques phénomènes critiques morbides. (*Thèse Méd.*, Paris, 1903.)
281. LAURISTON SHAW : *Guy's Hop. reports*, 1887. (In POUCHET (371).)
282. LAUTIER (M^{me}) et LAUTIER (R.) : Valeur thérapeutique du salicylate de soude dans le R. A. A. (*Bull. Soc. Thér.*, 13 nov. 1929.)
283. LEECH (C. B.) : *J. A. M. A.*, 27 sept. 1930.
284. LEES : *Proc. Roy. Soc. Méd.*, 1908, t. 2, p. 34. (In HANZLICK (216) p. 65.)
285. LEES (D. B.) : Salicyl. poisoning in children. (In *the Harveian Lectures* of 1903. Cité par LANGMEAD.)
286. LEFRANC (G.) : Le traitement iodothérapique des maladies rhumatismales et cardio-vasculaires par les dérivés iodo-salicylés et iodo-phénolés de l'hexaméthylène-tétramine. (*Thèse*, Paris, 1939, n° 1492.)
287. LEGRAIN et BADONNEL : *J. A. M. A.*, 15 avril 1922, t. 78, p. 1140.
288. LENORMAND (J.) : Contribution à l'étude de l'acidose rénale. (*Thèse, Méd.* Paris, 1929.)
289. LEREBoullet : A propos de la communication de Lian et J. Faquet. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 10 déc. 1937, p. 1564-70.)
290. LESNÉ (E.) : Le salicylate de soude en injections intraveineuses chez l'enfant. (*Bull. Soc. Pédiatr.*, 16 mai 1922, p. 201.)

291. LESNÉ (E.), ARDOIN-LINOSSIER (M^{me}), et BEAUFILS : *Soc. Thér.*, 14 mars 1928 ; *J. Pharm. et Chim.*, 1928, p. 137.
292. LÉVY (M^{lle} J.) : Essais et dosages biologiques des médicaments. (Masson édit., 1930.)
293. LÉVY (Max) et MIGNON (Suzanne) : La répartition « in vitro » du Cl entre plasma et globules rouges. (*Bull. Soc. Chim. Biol.*, février 1938, t. XX, p. 145.)
294. LHERMITTE (J.) et AJURIAGUERRA (De) : Les troubles psychiques du R. A. A. La cérébropathie de la maladie de Bouillaud. (*Gaz. des Hôp.*, 12 et 19 mars 1938, p. 333 et 365.)
295. LIAN (C.) et FAQUET (J.) : Remarques cliniques et thérapeutiques sur le R. A. A. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 10 déc. 1937, p. 1564-70.)
296. LIOTTA : *Riforma Méd.*, 17 oct. 1927, t. 43, p. 935, 987.
297. LIVON et BERNARD : Cité par KATZENELBOGEN. The cerebrospinal Fluid and its Relation to the blood. (*Baltimore John Hopkins Press*, 1935, p. 302.)
298. LOEPER : Leçons de Path. digestive, 1912, p. 270.
299. LOEPER (M.) et DEGOS (R.) : Le traitement des cardiopathies syphilitiques par l'adjonction du sucre et de l'insuline à la médication spécifique. (*Rev. de Méd.*, janv. 1934, p. 24-29.)
300. LOEPER (M.), LEMAIRE (A.) et DEGOS (R.) : L'insuline dans la nutrition du cœur des cardiaques. (Congrès de Liège, 1930. *Presse Méd.*, 8 oct. 1930.)
301. LOEPER (M.), LEMAIRE (A.) et MONGEOT (A.) : Le rôle du glyco-gène dans l'activité du cœur d'escargot. (*C. R. Acad. Sc.*, 14 avril 1930, t. CXC, p. 950.)
302. LOEPER et VAHRAM : Les injections intraveineuses de soufre colloïdal dans le R. A. A. (*Soc. Méd. Hôp. Paris*, 16 juil. 1915, p. 643.)
- 302 bis. LOISELEUR : Relation entre la R. A., le rapport chloré E. P. et le pH plasmatique. (*C. R. Soc. Biol.*, 1934, t. CXV, p. 619.)
303. LOPEZ-LOMBA (J.) : Les poissons, réactifs biologiques très sensibles des alcaloïdes. (*Thèse Méd.*, Paris, 1922.)
304. LÜHRMANN : *Berlin. Klinisch. Wochenschr.*, 1876. (Cité par ODIN (348).)
305. LUTEMBACHER (R.) : Le salicylate de soude en injections intraveineuses. (*C. R. Soc. Biol.*, 1921, t. I, p. 921.)
306. LUTEMBACHER (R.) : Le salicylate de soude dans le traitement du R. A. (*Bull. Méd.*, 1922, t. 36, p. 944.)
307. LUTEMBACHER (R.) : Traitement du R. A. A. (*Monde Méd.*, 15 fév. 1933.)
- 307 bis. LUTEMBACHER (R.) : Traitement du R. A. A. par les polysalicylates. (*Presse Méd.*, mars 1930, n° 38, p. 634-36.)
308. LUTEMBACHER (R.) : Traitement des syndromes cardiaques. (Nouveau Traité de Méd., fasc. X, t. I, p. 953. Masson, Paris, 1933.)

309. LUTEMBACHER (R.) : Congestion suraiguë œdémateuse du poumon dans la maladie de Bouillaud. (*Rev. du Rhumatisme*, avril 1936, t. 4, p. 257.)
- 309 bis. LUTEMBACHER (R.) : Localisations pulmonaires de la maladie de Bouillaud. (*Revue du Rhumat.*, janv. 1927, p. 59-78.)
310. LUTEMBACHER (R.) et GOROG (M^{me}) : Le rapport chloré érythroplasmatique et le traitement salicylé au cours de la maladie de Bouillaud. (*Revue du Rhumat.*, déc. 1937, n° 10, p. 1069.)
311. LYMAS : Toxicologische Studien über die Wirkung des salicylsauren Natrons. (*Thèse d'Erlangen*, 1876, p. 9.)
312. LYON : Clinique Thérapeutique, Masson, 1902.
313. MADISSON (H.) : Ueber pathologisch-histologische Befunde bei therapeutischer und experimenteller Natriumsalicylatvergiftung, sowie deren günstige Beeinflussung der Traubenzucker. (*Deutsches Arch. f. Klin. Medizin.*, 1934, t. 176, n° 6, p. 612-625.)
315. MANN : Salicyl Intoxication. (*New-York Med. Rec.*, 1872, p. 13. Cité par HANZLIK (216).)
316. MANOT : *Arch. Gén. de Méd.*, 1879, p. 142.
317. MARCHAL : *Soc. Méd. des Hôp. Paris*, juillet 1934, p. 1210-11.
318. MARCHAL (G.) : La médication salicylo-soufrée dans le rhumatisme cardiaque. (*Rev. de Méd.*, janvier 1934, p. 37-44.)
- 318 bis. MARCHAL, LEMOINE et GENESLAY : *Progrès Médical*, 26 janv. 1935.
319. MARENZI (A. D.) : Dosage des phénols du sang. (*C. R. Soc. Biol.*, 1932, t. 109, p. 321.)
320. MARTINET : Les médicaments usuels. (Chap. salicyl., 1912, 4^e éd., p. 403.)
321. MASSOL et MINET : *C. R. Soc. Biol. Paris*, 1908, p. 44.
322. MASTER and ROMANOF : *J. A. M. A.*, p. 1878-1932.
323. MC GUIGAN (H. A.) and HIGGINS : Some lesser known actions of the salicylates. (*Arch. intern. Pharm. et Ther.*, 1935, t. 51, p. 398-415.)
324. MENDEL (F.) : *Ther. Monatsheft*, 1904, p. 165. Cité par HANZLIK (216), p. 181.
325. MENDEL (F.) : *Berlin. Klin. Woch.*, 1908, t. 45, p. 2187-2190 et 2223-2227.
326. MESTREZAT (W.) : Le liquide céphalo-rachidien normal et pathologique. (*Thèse de Montpellier*, 1911.)
327. MEYER (H. H.) : *Arch. Exp. Path. Pharm.*, 1883, p. 304. (In HANZLIK (216), p. 64.)
328. MEYER, KOLBE : *J. f. Prakt. Chem.*, 1875, p. 133. (Cité par HANZLIK (216), p. 30.)
329. MILIAN (G.) : Traitement des staphylococcies par l'arsénobenzol. (*Paris Méd.*, 21 janv. 1939.)

330. MILLER (J. L.) : The specification of salicylates in acute articular rheumatism. (*J. A. M. A.*, 1914, n° 13, p. 1107.)
331. MODRAKOWSKI et SIKORSKI : Analyse expérimentale de l'action de l'hexétone. Action excitante du salicylate de soude sur le centre respiratoire. (*C. R. Soc. Biol.*, 1925, t. XCIII, p. 950.)
332. MORQUIO (L.) : Tratamiento del reumatismo poliarticular agudo- (*Rev. del Circulo. Med. de Cordoba.*) — Sobre reumatismo articular agudo en el niño. (*Arch. Americano de Pediatria*, 1916, p. 608 et 1925. — Sobre insuficiencia aortica en el niño. (*Arch. Argentina de Pediatr.*, Abril 1932. In HERRERA RAMOS (227). p. 137-138.)
333. MORQUIO (L.), VOLPE (A.) : El reumatismo articular agudo en el niño. (Congreso Med. del Centenario Montevideo, 1930, t. I, p. 234. In HERRERA RAMOS (227). p. 36.)
334. MILLER (J.) : *J. f. Prakt. Chem.*, 1874, t. X, p. 444.
335. MUSY : L'acide salicylique et le salicylate de soude. (*Thèse Méd.*, Paris, 1877.)
336. MYERS (H. B.) : A case of methyl salicylate poisoning. (*J. A. M. A.*, 25 déc. 1920, t. 75, p. 1783.)
337. MYERS (H. B.) and FERGUSON (C.) : The effect of salicyl. administration on the acetone body content of the blood. (*J. of Pharmacol. and Exp. Ther.*, 1929, t. 35, p. 313-319.)
338. MYUNG, CHOO-WAN : Ueber das Schicksal der dem Körper einverleibten Salicylsäure : III. Die zeitliche Veränderung der Salicylsäuremenge im Harn nach der subcutanen Injektion von Natriumsalicylat beim Kaninchen sowie der Einfluss von Säure und Alkali darauf. (*Folia pharmacol. Japon*, 1938, t. 25, p. 28.)
339. MYUNG, CHOO-WAN : Ueber das Schicksal der dem Körper einverleibten salicylsäure V. ueber den Einfluss derautonom men Nerven auf die zeitliche Veraenderung der Salicylmenge im Blut und Harn. (*Folia pharmacol. Japon*, 1938, t. 25, p. 47-58.)
340. NEALE (V.) : L'intoxication par l'aspirine. (*The Brit. Med. J.*, 18 janv. 1936, n° 3.915, p. 109-110. In *Presse Méd.*, 22 avril 1936, n° 33, p. 77 suppl.)
341. NENCKI : *Arch. Exp. of Pharm. and Ther.*, 1886, p. 369.
342. NEUBERG (C.) : *Berlin. Klinische Wochenschr.*, 1911, p. 798.
343. NICOLA REYES (F.), DELGRADO CORREA (B.) : Contribucion al estudio de la intolerancia e intoxication salicilica en el niño (Congr. Med. del Centenario Montevideo, 1930, t. V, p. 418-33.)
344. NOËL (R.) : Influence du régime alimentaire sur la morphologie de la cellule hépatique de la souris blanche. (*C. R. Soc. Biol. Lyon*, 1922, t. 86, p. 120.)
345. NOËL (R.), ROZIER (M.) : Application de quelques données récentes relatives à l'histophysiologie de la cellule et du lobule hépatique. (*Presse Méd.*, sept. 1924, p. 732.)
346. NOVARRO (R.), OTTOLENGHI (L.), ARANA (E.) : El síndrome apendicular agudo en la enfermedad de Bouillaud. (*Arch. Argent. de Enferm. del Aparato digest. y de la nutricion*, déc. 1932. In HERRERA RAMOS (227), p. 17.)

347. OBTULOWICZ (M.) : Eine neue Methode zur Bestimmung der Salicylsäurebindungsfähigkeit des Blutes. (*Arch. f. Dermatol. u. Syph.*, 1936, t. 174, p. 633-34.)
348. ODIN (Martin) : Is salicyl poisoning and acidosis ? (*Acta Medica Scandinava*, 1932, t. 50, p. 177.)
349. OHNO JUNICHIRO : *Jap. J. Med. and Pharm.*, 1930, t. 4, p. 219.
350. OLMSTED and ALDRICH : Acidosis in methyl salicylates poisoning. Report of 2 cases and review of litterature. (*J. A. M. A.*, 5 mai 1928, t. 90, p. 1438.)
351. OLTRAMARE (H.) : De l'action physiologique du salicylate de soude sur la calorification, la circulation et la respiration. (*Thèse Méd.*, Paris, 1879.)
352. ONTANEDA (L. A.) et FERLONI (A. V. J.) : Une méthode clinique pour le dosage des salicylates dans les liquides de l'organisme. (*Rev. Soc. Argent. de Biol.*, oct. 1935, t. 11, p. 474-81. et *C. R. Soc. Biol.*, 1935, t. 120, p. 820-22.)
353. PAGET (M.) : La chlorémie et le rapport chloré érythroplasmatique. (*Quest. Méd. d'actualité*, mars 1938, t. 3.)
354. PAILLOUX (G.) : La maladie de Bouillaud est-elle guérie par le salicylate ? (*J. de Méd. de Bordeaux*, 20 avril 1933, p. 313, n° 11.)
355. PAISSEAU (G.), FRIEDMAN (E.) et VAILLE (C.) : Acido-cétose salicylée. Etude biologique. (*Bull. Soc. Méd. Hôp.*, 16 juil. 1934, p. 1201.)
356. PAISSEAU (G.), FRIEDMAN (E.) et VAILLE (C.) : L'intoxication par le salicylate de soude. (*Semaine des Hôp. de Paris*, 1^{er} déc. 1934, p. 604.)
357. PAISSEAU (G.), FRIEDMAN (E.) et VAILLE (C.) : Intoxication mortelle par le salicylate de soude. (*Bull. Soc. Méd. des Hôp.*, 16 juil. 1934, p. 1201-11.)
- 357 bis. PAISSEAU (G.), FRIEDMAN (E.) et VAILLE (C.) : Contribution à l'étude biologique de l'acido-cétose salicylée. (*Bull. des Biologistes pharmaciens*, 1934, n° 36, p. 388.)
358. PALMER, VAN SLYKE : *J. of Biological Chem.*, 1917, t. 32, p. 499.
- 358 bis. PARIS (R.) : Contribution à l'étude expérimentale de la fixation du salicylate de soude. (*Thèse Méd.*, Marseille, 1939.)
359. PARSON (L. G.), EDGAR (S. H.) : *Arch. Dis. of Children*, oct. 1929, p. 291.
360. PASSINI (G.) : Los compuestos salicilados en el reumatismo. (*Semana Medica*, Bs, As, Febr. 1924.)
361. PATERSON : Crises dites d'acidose. (*The Lancet*, 20 avril 1935, p. 917.)
362. PATOIR et COWILLE : Goutte et R. A. A. associés. (*Echo Méd. du N.*, 15 mars 1936.)

363. PERRY (C. Bruce), BRIST (M. D.), LOND : The value of salicylates in the prevention of rheumatic relapses. (*The Lancet*, 22 avr. 1933, p. 861.)
364. PETIT : *Bull. Gén. de Thér.*, 1876, p. 454.
365. PETREN (K.) et ODIN (M.) : Rapport sur l'acidose (XVIII^e Cong. Franç. de Méd., Nancy, 1925, p. 183.)
366. PICCIOLI (A.) : Sopre un caso di avelenamento de salicilato di sodio in un bambino di 8 anni. (*La pediatria*, mars 1933, p. 475-488.)
367. PICHON (E.) : Le rhumatisme cardiaque évolutif et son traitement. (*Thèse*, Paris, 1924.)
368. PICK : *Jahresbericht f. aerztl. Fortbild.*, 1922. (Cité par ODIN (348).)
369. PIRIA : *Ann. de Chim. et de Phys.*, 1838, t. 19, p. 298.
370. POLICARD (A.) : Précis d'histologie physiologique. (Doin, 1928, p. 490.)
371. POUCHET (G.) : Pharmacodyn. et mat. méd. (4^e sér., 1904.)
372. POULTON : Goulstonian Lecture. (*The Lancet*, 1918, p. 863.)
373. POYNTON (F. J.) and PAINE (A.) : Researches on rheumatism. (Londres, 1913, p. 428.)
- 373 bis PRÉVOST et BINET : Recherches expérimentales relatives à l'action des médicaments sur la sécrétion biliaire. (*Rev. méd. de la Suisse Romande*, 20 mai 1888.)
374. PRINCE (J.) : Valeur de la salicylothérapie dans le traitement des déterminations cardiaques de la « maladie rhumatismale ». (*Thèse Méd.*, Paris, 1928.)
375. QUICK (A. J.) : *J. Biol. Chem.*, 1932, t. 96, p. 83.
376. QUICK (A. J.) : *J. Biol. Chem.*, 1932, t. 97, p. 403.
377. QUICK (A. J.) : The relationship between chemical structure and physiological response : conjugation of salicylic acid with glycine and its action on uric acid excretion. (*J. of Biol. Chem.*, July 1933, t. 101, p. 475-485.)
378. QUINCKE : Zur Kenntniss der Salicylsaeuredyspnee. (*Berl. Klin. Woch.*, 1882, n^o 47, p. 709.)
379. RAMOND (L.) : Rhumatisme chronique polyarticulaire avec adénopathies et splénomégalie. (*Presse Méd.*, 12 février 1938, p. 239.)
380. RATHERY et GOURNAY : *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 10 avril 1924.)
381. RATHERY, PAUTRAT et BARGETON : Coma diabétique et acidose salicylée. (*Bull. et Mém. de la Soc. Méd. Hôp. Paris*, 19 juin 1936, p. 1100.)
382. RAVDIN : (Cité par LABBÉ et ZAMFIR, *loc. cit.* (275), p. 98.)
383. RAY (M. B.) : The prevention and arrest of rheumatic disease. (*J. of State Med. Lond.*, 1926, p. 88-110.)
384. RIBADEAU-DUMAS (L.), LÉVY (Max) et MIGNON (M^{lle} S.) : Etudes sur les chlorémies plasmatique et globulaire du nour-

- risson. Technique. Troubles du métabolisme du Cl et équilibre acide-base. (*Rev. Franç. de Pédiatrie*, 1937, t. 13, p. 1-71.)
385. RICHAUD (A.) et HAZARD (R.) : Précis de thérapeutique et de pharmacologie. (Masson, Paris, 1939.)
386. RICHARDSON : *Phila. Med. Times*, 1876, p. 391. (Cité par PICCIOLI (366) : p. 475.)
387. RICHTER : Die Insulinbehandlung hepataergischer Zustaende. (*Med. Klin.*, 1924.)
388. RIESS : L'emploi de l'acide salicylique à l'intérieur. (*Berlin. Klin. Wochenschr.*, 1875, n° 50, p. 673.)
389. RIESS : Discussion à l'Académie de Médecine. (*Bull. de l'Acad. de Méd.*, 10 juillet 1877.)
390. RIEUX (J.) : Maladie rhumatismale et cœur. (*J. des Praticiens*, 26 juin 1927, p. 129.)
391. ROBIN : Traité de Thérapeutique.
392. ROCH : Le problème de l'insuffisance hépatique et l'épreuve du salicylate. (*Rev. Méd. de la Suisse rom.*, mai 1922, n° 5, p. 291-295.)
393. ROCHE (M^{me} N.) : Les accidents d'acidose au cours du traitement salicylé. (*Thèse Méd.*, Paris, 1937.)
394. ROCHEFONTAINE : Recherches sur l'action physiologique du salicylate de soude. (*C. R. Soc. Biol.*, 1878, t. XXX, p. 285.)
395. ROCHEFONTAINE et BLANCHIER : *C. R. Acad.*, 1878, t. 85, p. 574 ; t. 87, p. 658.
396. ROCHEFONTAINE et CHABERT : *C. R. Soc. Biol.*, 1881, p. 144.
397. ROGER (H.) : Les fonctions du poumon. (*Presse Méd.*, 5 oct. 1921, p. 793.)
398. ROGER (H.) : Action du poumon sur quelques substances toxiques (*Presse Méd.*, 7 juin 1899.)
399. ROGER (G. H.) : Les fonctions du foie. Traité de physiologie normale et pathologique, t. III, p. 5.
400. ROGER, WIDAL, TEISSIER : Traité de Méd., fasc. foie, p. 43.
401. ROMANACCE (J. N.) : Le salicylate de soude intraveineux dans les iritis et les sclérites. (*Thèse Méd.*, Paris, 1936.)
402. ROSEMBERG (S.) : *Deutsch. Med. Wochenschr.*, 1886, p. 569.
403. ROSEMBLOOM : *J. A. M. A.*, 1919, p. 22.
404. ROSENTHAL : La part du salicylate sucré intraveineux dans la cure salicylée de la maladie de Bouillaud. (*Soc. Théor.*, 11 jan. 1928.)
405. ROSENTHAL : L'injection intraveineuse sucrée de salicylate de soude. (*Soc. de Méd. de Paris*, 19 oct. 1927.)
406. ROSOWSKAIA (E. S.) et TCHERKESS (A. J.) : De la sensibilité aux médicaments et aux poisons au cours des différents états de l'organisme. Influence de l'alimentation acide ou alcaline sur l'accumulation et l'élimination des salicylates. (*La Méd. expér.*, 1934, t. I, p. 58-61. In *J. Phys. et Pathol. génér.*, 1937, t. 35, p. 204.)

407. ROSSIER (H.) : *Arch. de Physique Biol.*, nov. 1926 et *Ann. de de Méd.*, avril 1926.
408. RUBINO (P.), COLLAZO (J. A.), VARELA (B.) : Accion comparada de la insulina sobre la riqueza en glucogeno del higado y del musculo en el Conejo. (*Rev. de la Asoc. Med. Argent.*, 1927, p. 561.). — Vergleichende Versuche über die Wirkung des Insulins und des Synthalins auf die Glycogenmenge der Leber und des Muskels. (*Klin. Wochens.*, nov. 1928, p. 1.)
- 408 bis. RUTHERFORD : *Transact of the royal Soc. of Edimbourg*, 1880.
409. SALANT et JOHNSON : *Proced. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1923, p. 390.
410. SALKOWSKI : *Berl. Klin. Wochenschr.*, 1875, p. 297.
- 410 bis. SAUERLAND : *Bioch. Zentr.*, 1912, t. 40, p. 65.
411. SCHLESSER : Le salicylate de soude. Mode d'administration et doses. (*Thèse Méd.*, de Paris, 1922.)
412. SCHNEEDORF (J. G.), BRADLEY (W. B.) and IVY (A. C.) : Effect of prolonged administration of salicylate upon nitrogen metabolism and plasma carbon dioxide combining power in the dog II. (*Amer. J. digest. Dis. a Nutrit.*, 1936, t. 3, p. 332-334. In *Berichte über die ges. Physiol. u. exp. Pharmak.*, 1937, t. 97, p. 676.)
- 412 bis. SCHMITT : *J. f. Prakt. Chem.*, 1885, t. 31, p. 317.
413. SCHUMACHER : *Deutsch. Med. Wochenschr.*, 1876, p. 208.
414. SCOTT : A case of sodium salicyl. poisoning. (*Brit. Med. J.*, 1900, p. 254.)
415. SCOTT and HANZLIK : *J. A. M. A.*, 1916, p. 1838.
416. SCOTT (R. W.), THOBRUN (T. W.) et HANZLIK (P. J.) : Salicyl. in the blood and joint fluid in individual recewng bulk therap. doses of the drug. (*J. of Pharm. and Exp. Ther.*, 1917, t. IX, p. 217.)
417. SEE (G.) : Etude sur l'acide salicylique et les salicylates. (*Comm. à l'Acad. de Méd.*, 26 juin, 3 et 10 juillet 1877.)
418. SEILER : *Jahresberichte der Gesellschaft für Natur-und Heilkunde*. (Dresde, 1876, p. 158.)
419. SÉGURON (M^{lle} J.) : L'histoire de la médication salicylée et particulièrement du salicylate de soude. (*Thèse*, Paris, 1933.)
420. SENS (A.) : Contribution à l'étude des propriétés diurétiques du salicylate de soude. (*Thèse Méd.*, Paris, 1927.)
421. SERGÈRE (J.) : Syndromes choréïques aigus. Leur traitement par la médication salicylée. (*Thèse Méd.*, Toulouse, 1931.)
422. SICARD (R.) : De la salicylo-résistance de certaines manifestations articulaires de la maladie rhumatismale. (*Thèse Méd.*, Paris, 1929, n° 122.)
423. SLYKE et CULLEN : *J. of Biol. Chem.*, 1917, t. 30, p. 289.
424. SMITH and WHIPPLE : *J. Biol. Chem.*, 1924, p. 655.
425. SOLLMANN : *Manual of Pharmacology*. (4^e éd., 1932, p. 625.)

426. SOLOWIEV (B.) et LEIBENSON (R.) (de Moscou) : Du mécanisme de l'action de l'acide salicylique dans le traitement du rhumatisme. (*Acta Rheumatologica*, anno IX, n° 34, août 1937, p. 7. In *Revue du Rhumatisme*, 1938, n° 1, p. 102.)
427. STADELMANN : *Berlin. Klinische Wochenschr.*, 1896, p. 181.
428. STÉRÉ (A.) : Injections hypodermiques de salicylate de soude et rhumatisme. (In *Presse Méd.*, nov. 1924, p. 1957.)
429. STOCKMAN : *Edimbourg Med.*, 1906, p. 103. (Cité par HANZLIK (216), p. 47.)
430. STOKVIS : *Wien. Med. Pr.*, 1894, p. 1206.
431. STRAUB, MEIER : *Deutsch. Arch. f. Klinische Med.*, 1918, t. 125, p. 477.
432. STRAUSS, PHILIPPSON : *Zeitschr. f. Klin. Med.*, 1900, p. 396. (Cité par ACHARD : 1 bis, t. II, p. 974.)
433. STRICKER : Über die Resultate der Behandlung der Polyarthrits rheumatica mit Salicylsäure. (*Berliner Klinische Wochenschr.*, 1876, n° 1, p. 1599 ; n° 2, p. 15 et n° 8, p. 99.)
- 433 bis. STRICKER : *Deutsch. Militärraevzt. Zeit.*, 1877, p. 1. (In HANZLIK (216), p. 168.)
434. STÜHLINGER : *Arch. f. Exp. Path. u. Pharmacol.*, 1899, t. 43, p. 184. (In MC GUIGAN et HIGGINS (323).)
435. SURMONT (H.) et DUMONT (Y.) : Le salicylate de Mg. Son action cholérétique et cholécystokinétique. Son emploi dans l'épreuve de Meltzer-Lyon. (*C. R. Soc. Biol.*, 12 juin 1930, t. 104, p. 565-66.)
436. SWIFT (H. F.) : The action of sodium salicylate upon the formation of immune bodies. (*J. Exp. Med. Balt.*, 1922, p. 736-60.)
437. SYLLA (A.) : Ueber das grosse Atemminutenvolumen mit besonderer Berücksichtigung eines Falles von Aspirinvergiftung. (*Med. Klin.*, March 8, 1935, t. 31, p. 314.)
438. TALTAVULL (R. J.) : Sobre la acidosis salicilica. (*Revista Medica del Rosario*, R. A., 1932, t. 22, p. 67-72.)
439. TARDIEU (A.) et CARTEAUD (A.) : Un cas d'encéphalite rhumatismale aiguë, rapidement guéri par l'injection intraveineuse de salicylate de soude. (*Bull. Soc. de Thérap.*, mars 1928.)
440. THALIMER : Insulin treatment of post opérat. (non diabetic). (*J. A. M. A. agost*, 1923, p. 38.)
441. THEIS et BENEDICT : *J. of Biol. Chem.*, 1924, t. 61, p. 67.
442. THIERS (H.) et VACHEZ (L.) : Les comas acétonémiques dans les insuffisances hépatiques graves de l'adulte. (*Ann. de Méd.*, juin 1932, t. 32, p. 5.)
443. THOBURN (T. W.) and HANZLIK (P. J.) : *J. Biol. Chem.*, 1915, t. 23, p. 163.)
444. TOURIANA : Idées actuelles sur l'acidose. (*Thèse*, Toulouse, 1920, n° 21.)
- 444 bis. TOURNIAIRE (A.), BRET (J.) et EL CHÉRIF : La myocardite rhumatismale. (*Le Monde Médical*, 1^{er} juin 1939, p. 628.)
445. TUCKWELL : *The Lancet*, 1876, p. 20. (In HANZLIK (216), p. 168.)

446. UMBER : Die Insulinbehandlung der parenchymatoesen Leber-sihaedigungen. (*Die Med. Welt.*, 1928. Cité par LABBÉ et ZAMFIR (275).)
447. VAILLE (C.) : Contribution à l'étude des hyperglycémies médicamenteuses ou toxiques. (*Thèse Pharm.*, Paris, 1937, p. 140 à 151.)
448. VALERIO (Pr. Americo) : Injections intraartérielles de HCl à 1/15.000 dans les séquelles de rhumatisme blennorrhagique. (*Revista Argentina de Reumatologia*, avril 1936, n° 1.)
449. VAN DOOREN (F.) et DESTREE (P.) : Valeur de l'épreuve au salicylate de soude dans le diagnostic de l'insuffisance hépatique. (*C. R. Soc. Biol.*, 22 déc. 1923, p. 1272.)
450. VAN LEWEN, DRZIMAL : *Arch. Exp. Path. Pharm.*, 1924, p. 102.
451. VANNI, ACUNA et COTUNOS : In *Thèse GAZEAU* (179).
452. VAQUEZ (A.) : Les arythmies. (Paris, 1911.)
453. VEIL et GRAUBNER : *Arch. fue exp. Path. u. Pharm.*, 1926, t. 117, p. 209.
454. VINCENT (H.) : Sur quelques substances non colloïdales à propriétés crypto-toxiques. (*C. R. Acad. des Sc.*, 23 avril 1928, p. 1175.)
455. VINCENT (H.) : Recherches sur les propriétés antitoxiques et antimicrobiennes du salicylate de soude. (*Bull. Acad. de Méd.*, 10 juillet 1928, t. 100, p. 782.)
456. VINCI : *Arch. d. farm. speriment.*, 1905, p. 240.
457. VIOLE : Recherches expérimentales sur l'acidose. Contribution à l'étude de la pathogénie du coma diabétique. (*Thèse Méd.*, Paris, 1920, n° 197.)
458. VLÈS et COULON : *Arch. de Physique Biol.*, nov. 1926.
459. WALLBACH (G.) : Expériences concernant l'action pharmacodynamique sur les nécroses hépatiques. (*Revue de Méd.*, juillet 1939, p. 361.)
460. WALKER et RIFFEL : Cités par DANIELOPOLU (114). (*Presse Méd.*, 1923.)
461. WALTER : *Arch. exp. Path. Pharm.*, 1877, p. 148.
462. WEIL (M. P.) : L'acidose. (*Monde Méd.*, 15 mai 1924, p. 349.)
463. WETZEL (N. C.) and NOURSE (J. D.) : Wintergreen poisoning. (*Arch. of Path. a. Lab. Med.*, 1926, t. 1, p. 182.)
464. WIDAL : Article R. A. A. (Traité Brouardel, Gilbert, Thoinot, fasc. 8, 1906.)
465. WIDAL (F.), ABRAMI (P.), WEILL (A.), LAUDAT : Action dissociée de l'insuline sur la glycosurie et l'acétonurie. (*Presse Méd.*, 1924, p. 253.)
466. WILLCOX : *The Lancet*, 1906, t. 1, p. 1825.
467. WYLLIE (A. M.) : A fatal case of aspirin poisoning with post-mortem findings. (*The Lancet*, 5 oct. 1935, t. 2, p. 768-69.)
468. ZUNZ : *Eléments de Pharmacologie spéciale*. (Masson, 1932.) — *Eléments de Pharmacologie générale*. (Masson, 1932.)

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	9
------------------------	---

CHAPITRE PREMIER.

<i>Historique</i>	11
-----------------------------	----

CHAPITRE II.

Propriétés physiques et chimiques du salicylate de soude

1. Constitution. Propriétés physiques et chimiques.	17
2. Procédés de dosage du salicylate :	
a) Méthode physique (fluorescence)	19
b) Méthodes chimiques.	19
c) Méthodes colorimétriques (Technique de HÉRISSEY)	20
3. Succédanés du salicylate de soude dérivés de l'acide salicylique.	22

CHAPITRE III.

Propriétés physiologiques du salicylate de soude

1. Sous quelle forme le salicylate circule-t-il dans l'organisme.	25
a) Libération de l'ion salicylique	25
b) Adsorption par les protéines.	27
c) Salicylate plasmatique et globulaire.	29
2. Influence du bicarbonate de soude sur la salicylémie et la salicylurie.	30
3. Les étapes de la traversée organique du salicylate :	
a) Étape gastrique.	33
b) Étape intestinale	34
c) Étape hépatique.	34
d) Étape pulmonaire.	36
e) Étape tissulaire	36
f) Liquide céphalo-rachidien	37
g) Étape rénale, élimination	38
4. Action du salicylate sur les principales fonctions organiques :	
a) Action sur les sécrétions	41
b) Action sur le tube digestif et le foie	44
c) Action sur l'appareil circulatoire (cœur, pression artérielle, vaso-motricité, perméabilité vasculaire).	47
d) Action sur la respiration	52
e) Action sur la température et le métabolisme	54
f) Action sur le système nerveux	57
g) Action antiseptique et antitoxique	58

1. Voies et modes d'administration :	
Voie buccale	100
Voie rectale	102
Voie intraveineuse	103
Voie intramusculaire et sous-cutanée	107
Voie transcutanée	108
2. Indications et mode d'emploi :	
a) Indications locales, traitement des varices	110
b) Le salicylate comme cholagogue et antiseptique des voies biliaires	113
c) Traitement de l'encéphalite épidémique aiguë	114
d) Traitement des syndromes choréiques aigus	115
e) Traitement de la sclérose en plaques	116
f) Traitement de la maladie de NICOLAS-FAVRE	116
g) Traitement du rhumatisme articulaire aigu	117
3. Contre-indications de la médication salicylée :	
a) Tares rénales et hépatiques	122
b) Complications cardiaques	123
c) Complications cérébrales	123
d) Grossesse	123

4. <i>Le problème de la spécificité du salicylate de soude dans le rhumatisme articulaire aigu</i>	124
a) Les échecs de la médication salicylée	125
b) Le salicylate de soude en dehors des rhumatismes	131
c) Conclusion	132
5. <i>Mode d'action thérapeutique du salicylate de soude :</i>	
a) Médication antitoxique. Action inhibitrice cellulaire, action vasomotrice	133
b) Médicament antitoxique et antiseptique	134
c) Conclusion	135
CONCLUSIONS	136

Imprimé par l'Imprimerie Alençonnaise
— — Maison Poulet-Malassis — —
— — Alençon (Orne), France — —
